

Aus dem Institut für Angewandte Physiologie in Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. F. J. Haberich

ZUR ROLLE VAGALER AFFERENZEN BEI DER
AUSSCHÜTTUNG VON ANTIDIURETISCHEM HORMON
VERSUCHE AN NARKOTISIERTEN RATTEN

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

BARBARA LEHNERT

aus Essen

Marburg 1977

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus dem Institut für Angewandte Physiologie in Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. F. J. Haberich

ZUR ROLLE VAGALER AFFERENZEN BEI DER
AUSSCHÜTTUNG VON ANTIDIURETISCHEM HORMON
VERSUCHE AN NARKOTISIERTEN RATTEN

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der

Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

BARBARA LEHNERT

aus Essen

Marburg 1977

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Universität Marburg am 15.4.77

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches

Dekan: Prof. Dr. Oepen

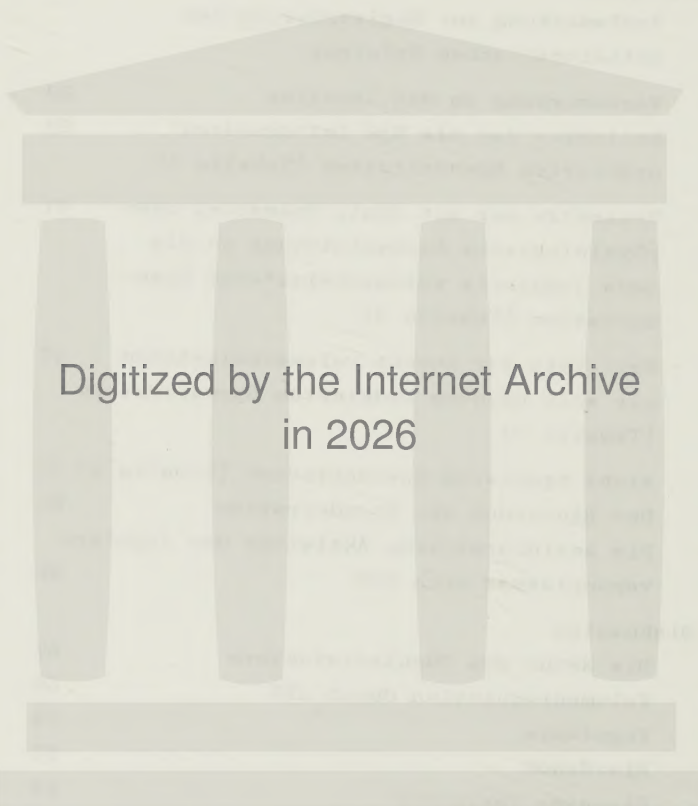
Referent: Prof. Dr. Aziz

Correferent: Prof. Dr. Lange

Meinem Großvater, Dr. Heinrich Meyerholz, gewidmet

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1
Methode	3
Kritik der Methode	14
Ergebnisse	19
Vorbemerkung zur Registrierung des antidiuretischen Erfolges	
Vorbemerkung zu den Tabellen	20
Kollektiv der mit H ₂ O intraduodenal hydrierten Spenderratten (Tabelle 1)	23
Kollektiv der mit Blut, Haemaccel oder physiologische Kochsalzlösung in die vena jugularis volumenbelasteten Spen- derratten (Tabelle 2)	41
Kollektiv der sowohl volumenbelasteten als auch hypoton hydrierten Spenderratten (Tabelle 3)	57
Nicht hydrierte Spenderratten (Tabelle 4)	63
Der Blutdruck der Spenderratten	64
Die antidiuretische Aktivität des Jugular- venenplasmas nach BCO	66
Diskussion	
Die Natur des Jugularisfaktors	67
Volumenregulation durch ADH	69
Vagotomie	74
Blutdruck	78
Diabetes insipidus	79
Zusammenfassung	80
Bildteil	82
Literaturverzeichnis	91



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552327_0074

Einleitung

Henry, Gauer und Reeves (1956) wiesen beim wachen Hund nach, daß Vorhofdehnung zu einer Steigerung der Diurese führt. Nach Gauer und Henry (1963) und Share und Claybaugh (1972) verlaufen im cervicalen nervus vagus Afferenzen des Volumenregulationskreises, die aus Rezeptoren stammen, die sich vorwiegend im linken Vorhof befinden. Man nahm an, daß diese Afferenzen mit dem Sekretionsmechanismus für das Antidiuretische Hormon (ADH) verknüpft seien.

Experimente von Share (1968) und Saito et al. (1969) ergaben Erhöhung des ADH-Plasmaspiegels bei Reizung und Unterbrechen von Herz- und Thoraxrezeptoren.

Nach Share (Share und Levy, 1962; Share, 1968) und Szczepanska (1972) hemmt der Vagus die ADH-Sekretion durch tonische Impulse von Volumenrezeptoren im Thorax.

Die Rolle von vagalen Afferenzen bei der ADH-Ausschüttung soll in der vorliegenden Arbeit näher untersucht werden.

Grundlage sind die Versuche von Aziz (1973), nach denen das Auftreten antidiuretischer Aktivität im Jugularvenenblut der Ratte nach Carotisabklemmung durch Hydrierung des Tieres sowohl mit hypotonen als auch mit isotonen Flüssigkeiten gehemmt wird. Diese ADH-Inhibitionen durch Über-

hydrierung sollte durch cervicale Vagotomie aufzuheben sein, wenn die inhibitorischen Impulse über den cervicalen nervus vagus der Ratte geleitet werden.

Nach 10 Minuten während der Abklemmung beider Carotiden wird einer "Spender"-ratte 0,5 ml Jugularvenenblut entnommen. Dieses Jugularvenenblut wird einer überhydrierten "Empfänger"-ratte intravenös appliziert. Die antidiuretische Antwort dient als Maß für die antidiuretische Aktivität des Jugularvenenblutes der "Spender"-ratte nach Bilateraler Carotisocclusion (BCO) bei verschiedenen Hydrierungszuständen und einseitiger bzw. beidseitiger Vagotomie.

Methode

I Vorbehandlung

Die vorliegenden Untersuchungsreihen wurden an insgesamt 133 190-270 g schweren weiblichen Albinoratten vom Stamm Wistar durchgeführt. Außerdem waren 3 weibliche 190-260 g schwere Ratten vom Stamm Long Evans, sowie eine weibliche Ratte mit hereditärem Diabetes insipidus im Versuch. (Brattleboro' Strain der Long Evans Ratte).

Die Ratten lebten in Kunststoffkäfigen und waren dem normalen Tag-Nacht Rhythmus unterworfen. Die Käfige wurden täglich kontrolliert und die Holzspanspreu wöchentlich erneuert. Die Lufttemperatur betrug 20-25 Grad Celsius; die Luftfeuchtigkeit war 50-60 rel.-%. Alle Ratten erhielten Trockenfutter der Firma Altomin (Standarddiät für Ratten) und Leitungswasser ad libitum. Die Ratten lebten zu dritt in einem Käfig; nach einem operativen Eingriff wurden sie einzeln gehalten.

II Vorbereitende Operationen

a) Vorbereitung der 59 Empfängerratten

Mindestens 2 Tage vor dem Versuchstag wurden insgesamt 58 weiblichen Wistarratten sowie 1 weiblichen Ratte vom Stamm Long Evans unter Antibiotikaschutz (Ampicillin) Katheter in die vena cava caudalis, in die vena portae und ins Duodenum implantiert (Methode nach Aziz und Mitarbeitern, 1964). Nach medianer Laparatomie im Ätherrausch werden beide Venen freigelegt und mit je einem Luftknoten angeschlossen. Die Gefäßkatheter, bestehend aus einem

Kunststoffschlauch (SV 45 0,58 x 0,96 Dural Plastics Dural, Australia), der vorn mit einem Kanülenrohr entsprechend Injektionsnadel Record Nr. 12 versehen ist, werden mit Heparin gefüllt (1 Teil Liquemin auf 9 Teile physiologische Kochsalzlösung) und mit einem PVC-Stopfen verschlossen. In Höhe des Luftknotens sticht man den Katheter in die vena cava caudalis bzw. vena portae ein und knotet ihn an.

Proximal des Pylorus wurden nun die Magenwand durchstoßen. Der Duodenalkatheter (Außendurchmesser 1 mm, P 2 der Firma Braun, Melsungen), mit einer P 3-Manschette versehen (Außendurchmesser 1,5 mm, P 3 der Fa. Braun, Melsungen), wird durch die gesetzte Perforation bis in die pars descendens des Duodeni vorgeschoben. Eine Serosanahnt befestigt ihn; die Manschette verhindert ein Herausgleiten des Katheters. Gefäß- und Duodenalkatheter werden am Rücken des Tieres neben der Wirbelsäure herausgeführt, mit Acetonkleber am Herausgleiten gehindert und mit zirkulärem Heftpflasterverband, einem Stück Fliegengitter und einer Messingspange vor Abfressen durch die Ratte geschützt.

- b) Vorbereitung der 77 Spenderratten (75 weibliche Wistarratten, 1 weibliche Long-Evans-Ratte, 1 weibliche Ratte mit hereditärem diabetes insipidus).

42 Spenderratten erhielten Duodenalkatheter,
13 Tiere Aortenkatheter (Methode: s. oben),
4 Tiere Aorten- und Duodenalkatheter 2-4 Tage
vor dem Versuch. Bei 2 Spenderratten wurde
3 bzw. 16 Tage vor dem Versuch der linke nervus
vagus über einen kleinen paramedianen Schnitt
am Hals durchtrennt.

16 Spenderratten blieben ohne Vorbehandlung.
Die Duodenalkatheter werden wie oben beschrieben
implantiert.

Bei den Aortenkathetern handelt es sich um einen
Kunststoffschlauch (Außendurchmesser 0,5 mm,
P 1 der Fa. Braun, Melsungen) versehen mit einer
speziell bearbeiteten Kanüle entsprechend Injek-
tionsnadel Record Nr. 14 der ebenfalls mit Liquemin-
Verdünnung (s.o.) gefüllt und verschlossen wird.
Nach medianer Laparatomie im Ätherrausch wird die
aorta abdominalis freigelegt, mit einem Seiden-
faden angeschlungen und der Katheter distal der
Nierenarterienabgänge eingestochen und angeknotet.
Pulsation der Liqueminlösung im Katheter zeigt
seinen korrekten Sitz in der Aorta an.
Der Katheter wird am Rücken herausgeführt und die
Ratte entsprechend (s.o.) verbunden.

III Versuchsablauf

Am Versuchstag wird die Harnblase einer mit Duo-
denal- und Venenkathetern versehenen Empfänger-
ratte in kurzem Ätherrausch mit einem P 2-Kunst-
stoffschlauch katheterisiert. Der P 2-Schlauch
trägt proximal der angeschrägten Spitze ein seit-

liches Loch und wird mit einem Heftpflaster an der Schwanzwurzel befestigt. Der Blasen-katheter sitzt richtig, wenn eine kleine Menge in die Blase eingefülltes Leitungswasser ebenso schnell heraus- wie hereinläuft.

Die Gefäßkatheter werden auf Durchgängigkeit geprüft. Die Ratte sitzt in einer glasklaren Kunststoffröhre, die mit einem Kotfang und einem Klappdeckel versehen ist. Sie erwacht schnell aus dem Ätherrausch. Man wartet eine Stunde, um eventuelle Narkoseeffekte abklingen zu lassen (Ginsburg und Brown, 1956; Heller, 1960) und beginnt dann eine konstante Infusion von 6 oder 9 ml Leitungswasser pro Stunde ins Duodenum über den einoperierten Katheter (Infusionspumpe der Fa. Braun, Melsungen). Bei mehrstündigen Versuchen wird statt Leitungswasser 0,045 %ige NaCl-Lösung infundiert, um eine Natriumverarmung des Tieres zu vermeiden.

Die Diurese wird mittels eines photoelektrischen Tropfenzählers gemessen. Nach dem Prinzip der Lichtschranke werden die durch den fallenden Urintropfen ausgelösten Impulse eines Phototransistors elektronisch verstärkt und in Spannungssprünge umgewandelt, die ein Servogor-Kompensationsschreiber registriert. Der Kompensationsschreiber hat einen Vorschub von 120 mm/h, seine Rückstellung erfolgt jede Minute.

Während die Empfängerratte sich noch von dem Ätherrausch erholt, beginnt die Operation der Spenderratte (Methode nach Aziz, 1973). Die

Ratte wird mit 3 mg Pentobarbital Natrium pro 100 g Lebendgewicht (Nembutal-Injektionslösung, Fa. Abbott)- intraperitoneal appliziert- nar- kotisiert. Bei der auf dem Rücken liegenden Ratte wird der Kopf dorsalflektiert befestigt und die Halsgefäße durch zwei paratracheale Schnitte freigelegt. Kopfwärts der clavicula werden die oberflächlich liegenden venae jugulares externae aufgesucht. Die rechte vena jugularis externa wird mit einem Seidenfaden angeschlungen. Die arteriae carotides communes werden sorgfältig von den sie begleitenden Nerven befreit und mit je einem Seidenfaden angeschlungen. Außerdem werden beide Vagusnerven neben den Carotiden aufgesucht und sorgfältig und ohne Verletzung freipräpariert. Abb. 1 zeigt das Operationsge- biet.

Die freigelegte linke vena jugularis externa wird oberhalb der clavicula ligiert. Unter vorüber- gehender Abbindung distal der Ligation wird ein kleines Loch hineingeschnitten und ein ange- schrägter mit Liqueminlösung gefüllter P 2-Ka- theter eingeführt. Der Katheter wird so weit kopfwärts eingeschoben, daß seine Mündung dicht vor der Gabelung zwischen vena temporalis super- ficialis und vena maxillaris interna zu liegen kommt. Die vena facialis anterior wird abgebunden (Abb. 2).

Der sinus transversus mündet bei der Ratte in die vena maxillaris interna (Greene, 1935). Daher erhält man durch den Jugulariskatheter venöses Blut aus dem Zentralnervensystem.

Sodann wird unterhalb des Kehlkopfes die Trachea zwischen zwei Knorpelspangen eröffnet und eine

2 cm lange Kunststoffröhre mit einem Durchmesser von 2 mm in die Trachea als Kanüle eingebunden. Die atemdepressive Wirkung der Barbituratnarkose (Kuschinsky: Pharmakologie, 1974; S. 128) machen die Tracheotomie notwendig. Durch Verringerung des Totraums und Umgehung des Larynx wird die Atemarbeit erleichtert.

Die Operationswunde der Sp-enderratte wird sodann mit einem in physiologischer Kochsalzlösung getränktem Mulläppchen bedeckt und stets feucht gehalten.

Nach der ca. 20 Minuten dauernden Operation wird die Spenderratte auf eine mit Thermostat auf 37 Grad Celsius regulierte Wärmeplatte gelegt, damit die Körpertemperatur konstant bleibt. Wenn die hydrierte Empfängerratte eine gleichmäßig hohe Diurese aufweist (150-180 μ l/min.), können nun die Tests (Nachweis Antidiuretischer Aktivität (= ADA) im Jugularvenenblut des Spenders) durchgeführt werden:

Die Seidenschlingen um die Carotiden der Spenderratte werden 10 Minuten lang zugezogen (Abb.3). Nach 10 Minuten wird die rechte vena jugularis externa abgeklemmt, während aus dem Jugulariskatheter links 0,5 ml Venenblut mit einer Tuberkulinspritze entnommen wird.

Das Jugularisblut wird der Empfängerratte innerhalb 5 Sekunden in die vena cava injiziert und ebenso schnell wieder abgezogen (so bleibt das Blutvolumen der Empfängerratte unverändert; aus dem gleichen Grund wird das vom Empfänger rück-

gewonnene Blut dem Spender wieder zurückgegeben). Je nach ADA des Spenderblutes wird hierbei die Diurese des Empfängers mehr oder minder unterdrückt. Bis zu 12 Tests konnten so mit demselben Spender-/Empfängerpaar durchgeführt werden.

Bei Kontrollversuchen, die eine ADH-Ausschüttung durch Operationsstress ausschließen sollen, wird lediglich die vena jugularis externa rechts während Blutentnahme aus der linken abgeklemmt.

Das Blut wird auf die gleiche Weise getestet.

Abb. 4 zeigt ein Schema des Versuchsaufbaus.

Der weitere Versuchsablauf richtet sich nach der jeweiligen Fragestellung, die sich aus weiteren Maßnahmen am Spendertier ergeben läßt:

a) Hydrierung mit Leitungswasser

(40 Tiere): 2-5 ml als Stoß oder 9 ml/h intraduodenal oder per Schlundsonde (1 Tier).

b) Erhöhung des Plasmavolumens mit Haemaccel⁺

(12 Tiere) oder 0,9 % NaCl-Lösung (5 Tiere) durch Stoß- oder Dauerinfusion in die linke vena jugularis (3 ml in 15 Minuten oder 0,375 ml/min).

c) Erhöhung des Blutvolumens (11 Tiere)

mit dem Hohlvenenblut einer dritten Ratte

(3 ml in 15 Minuten in die linke vena jugularis).

d) Kombination von a, b und c an derselben Ratte

(6 Tiere).

e) Keine Maßnahmen (2 Tiere).

Nachdem ein oder mehrere Tests der oben beschriebenen Art im hydrierten oder nicht hydrierten

Zustand der Spenderratte abgelaufen waren, wurde der linke oder rechte cervicale nervus vagus der Spenderratte ca 1 cm proximal des Carotissinus durchschnitten und weitere Tests unter Hydrierung bzw. Volumenbelastung durchgeführt.

*Haemaccel (Behring-Werke). Plasmaersatzmittel. Das Polymerisat von mittlerem Molekulargewicht von ca. 35 000 ist durch thermischen Abbau von Gelatine auf Molekulargewicht von ca. 12 000-15 000 und nachträgliche Vernetzung über Harnstoffbrücken gewonnen. 100 ml Haemaccel enthalten Polymerisat aus abgebauter Gelatine (entsprechend einem Stickstoffgehalt von 0,63) 3,5 NaCl 0,85, KCl 0,038, CaCl_2 0,07 (entsprechend einem Ca^{++} von 20 mg%). Halbwertszeit im Serum ca. 4 Stunden. Das Präparat hat keine Antigen-Eigenschaften.

Im selben Versuch wurde dann auch der noch intakte Vagusnerv in gleicher Höhe wie der erste durchtrennt und die Antidiuretische Aktivität (= ADA) des Jugularvenenblut nach Bilateraler Carotisocclusion (= BCO) unter Hydrierung bzw. Volumenbelastung des Spenders wiederum am Empfänger getestet.

39 Spendertiere erhielten vor der Operation einen Blasenkatheter nach der oben beschriebenen Methode. Ihre Diurese wird während des Versuchs mittels photoelektrischen Tropfenzählers auf einem Servogor-Kompensations-schreiber registriert.

Bei 17 Spenderratten mit Aortenkatheter wird der mittlere Aortendruck mit Hilfe eines mit 10 Vlt Gleichspannung gespeisten Statham Elementes fortlaufend auf einem Servogor-Kompensations-schreiber registriert (Papiervorschub 120 mm/h). Die entstehende Aortendruckkurve eicht man mit einem Manometer auf mm Quecksilbersäule ab.

IV Auswertung des antidiuretischen Erfolges

Als Maß für die antidiuretische Aktivität wurde nach Gauer und Tata (1966) das Urinvolumendefizit der Empfängerratte nach Gabe von antidiuretischem Jugularvenenblut gewählt: Das Urinvolumen der Empfängerratte bei konstanter Ausgangsdiurese wurde über mindestens 10 Minuten in Tropfen ausgezählt. Das Urinvolumen der antidiuretischen Phase nach Gabe von antidiuretisch wirksamem Jugularvenenblut

wurde ebenfalls in Tropfen ermittelt. Das absolute Tropfendefizit bestimmte sich nun als die Urinmenge, die während der antidiuretischen Phase im Vergleich zur konstanten Ausgangsdiurese weniger geflossen ist.

Durch Kenntnis des Volumens eines Tropfens (mittels Wägung bestimmt) wurde das absolute Tropfendefizit in Urinvolumendefizit umgerechnet. Das Volumen eines Tropfens wurde während Antidiurese, beginnender Diurese und Wasserdurese (ca. 10 Tropfen/min.) ermittelt. Geringe, durch Osmolaritätsschwankungen verursachte Ausdehnungen des Tropfenvolumens unter dem Versuch können mit dieser Methode nicht erfaßt werden; von einer Korrektur des Fehlers wurde jedoch abgesehen, da er einer biologischen Bestimmungsmethode (bio-assay) angemessen ist. Im übrigen wirken die Osmolaritätsänderungen der Urintropfen der Größe der antidiuretischen Antwort entgegen. Dieses Verfahren setzt voraus, daß gleiche ADH-Mengen bei einem bestimmten Tier in den Nierentubuli immer die Rückresorption gleicher Mengen Wasser herbeiführt (ADH-Wasseräquivalent, Gauer und Tata, 1966). Zur Eichung des antidiuretischen Erfolges wurde bei 10 Empfängerratten die antidiuretische Antwort auf 100 μ E intracaval injiziertes ADH registriert. Die bei diesen 10 Tieren ermittelte mittlere ADH-Empfindlichkeit (μ l Urinvolumendefizit/ μ E ADH) wurde bei

allen Berechnungen der ADH-Aktivität zugrunde gelegt.

Bei dem verabfolgten ADH handelte es sich um ein standardisiertes und gereinigtes Rinderhypophysenpräparat (Argininin-Vasopressin der Fa. Hoechst). Die 100 μ E ADH wurden in 0,1 ml 0,9 %iger NaCl-Lösung appliziert. Bei Dosen um 100 μ E erzielt man bei Ratten, die sich in starker Wasserdiurese befinden, keine maximale Antidiurese; was bei der Ermittlung des ADH-Wasseräquivalentes beachtet werden muß.

Bei Kenntnis des mittleren ADH-Wasseräquivalentes der Rattentiere läßt sich die antidiuretische Aktivität des injizierten Jugularvenenblutes in μ E ADH/ml Jugularblutplasma angeben. Die Urinvolumendefizite bei den einzelnen Tests werden zum ADH-Wasseräquivalent in Beziehung gesetzt; die zum Test verwendeten Blutvolumina in Plasmavolumina umgerechnet (Hämatokrit=40) und die antidiuretische Aktivität somit in μ E ADH/ ml Blutplasma angegeben.

Kritik der Methode

I Narkose der Spenderratte

Barbiturate hemmen die Tätigkeit des Atemzentrums. Barbituratvergiftung geht mit zentraler Atemlähmung und Einschränkung der Nierenfunktion einher (Kuschinsky: Pharmakologie, 1974; S. 129).

Auch steigern große Barbiturat-Dosen die Vasopressin-Sekretion (Ganong: Physiologie, 1972; S. 215).

Die toxische und hypnotische Wirkung der Barbituratnarkose lag bei einigen Spenderratten nahe beieinander. Kontrolltests mit hoher antidiuretischer Aktivität und eine zentrale Zyanose mit nachfolgendem Atemstillstand zeigten die Barbituratintoxikation an.

Ergebnisse von Tests, die vor und nach Kontrolltests durchgeführt wurden, bei denen sich eine antidiuretische Aktivität nachweisen ließ, wurden daher nicht berücksichtigt. Zyanotische Tiere wurden aus dem Versuch genommen.

Eine Einschränkung der Nierenfunktion schon bei hypnotischen Barbituratdosen kann nicht ausgeschlossen werden, da die Diurese der Spenderratten unter dem Versuch meist gering war.

Eine Asphyxie der Spendertiere durch die Barbituratnarkose konnte durch Tracheotomie weitgehend verhindert werden.

II Carotisabklemmung bei der Spenderratte

Bilaterale Carotisocclusion hat Freisetzung von Antidiuretischem Hormon im Jugularvenenblut der Katze (Clark et al., 1967) und der Ratte (Aziz, 1973) zur Folge. Die ADH-Sekretion kann auf das Absinken der afferenten Impulsfrequenz von Carotissinus-Barorezeptoren zurückgeführt werden (Share + Claybaugh: Regulation of body fluids, 1972).

Um den gegenteiligen Effekt, nämlich Reizung der Barorezeptoren und nachfolgende Gegenregulation zu vermeiden, werden die Carotiden vorsichtig mit einer Schlaufe zugezogen (Abb. 3)

Die Pulsation der Carotiden wurde stets kontrolliert, um die Thrombosierung eines Gefäßes rechtzeitig zu erkennen.

Die Carotisabklemmung führt zweifellos zu einer Verminderung der Hirndurchblutung, die durch die Vertebralarterien nicht voll kompensiert werden kann. Wenn dies Ursache der ADH-Ausschüttung sein sollte, so müßte es auch beim hydrierten Tier zur ADH-Ausschüttung kommen. Das ist aber nicht der Fall (Aziz, 1973).

III Hydrierung des Spenders

Ein der Spenderratte implantierter Duodenalkatheter erlaubte Zufuhr von H₂O auf physiologischem Wege. Im Mittel wurden 3 % des Körpergewichtes der Ratte infundiert. Um die enterale

Resorption des Wassers nachzuprüfen, wurden einige Tiere nach dem Versuch seziiert. Bei den Sektionen zeigte sich eine vollständige Resorption des Wassers aus dem Intestinaltrakt.

IV ADH-freisetzende Faktoren bei der Spender- ratte

Zweifelloos stellt die Operation am Versuchstag eine Belastung für den Organismus der Spenderratte dar. Eine ADH-Freisetzung durch Operationsstress (Moran et al., 1964) konnte daher nicht ausgeschlossen werden.

Vor den Abklemmungen wurden daher Kontrolltests durchgeführt, um eine nicht durch Carotisabklemmung bedingte ADH-Freisetzung auszuschließen.

V Diurese der Spenderratte

Die Diurese der operierten hydrierten oder volumenbelasteten Spenderratte war in den meisten Fällen gering und entsprach bei weitem nicht der Diurese, die der Spender vor der Operation nach Stoßhydrierung ins Duodenum aufwies. Da die enterale Resorption wahrscheinlich nicht gestört war, muß man eine Beeinträchtigung der Nierenfunktion durch Narkose, Operation und ein- bzw. beidseitige Vagotomie annehmen.

VI Vagotomie

Es ist anzunehmen, daß einseitige und vor allem beidseitige cervicale Vagotomie Wegfall der

efferenten und afferente parasympathischen Innervation und ein Überwiegen der efferenten und afferente sympathischen Innervation zur Folge hat.

Allerdings wurden durch die vollständige Vagotomie auch viele andere Organe ihrer trophotrop vegetativen Innervation beraubt.

Z.B. stellte sich eine vertiefte und verlangsamte Atmung der Spenderratte ein (Wegfall der Inspirationshemmung-Rossier et al.: Physiologie und Pathophysiologie der Atmung, 1958).

Wie groß der Einfluß eines solchen Eingriffs auf die Ergebnisse ist, läßt sich schwer abschätzen.

Hemmung der Diurese nach Vagotomie durch Überwiegen der sympathischen Niereninnervation (Rohen: Funktionelle Anatomie des Nervensystems, 1971; S. 288) kann nicht ausgeschlossen werden (s.o.). Es spricht jedoch nichts dafür, daß dies Folge einer vermehrten ADH-Freisetzung ist. Kontrolltests nach einseitiger und beidseitiger Vagotomie zeigten sowohl bei der hydrierten als auch bei der nicht hydrierten Spenderratte keine vermehrte antidiuretische Aktivität. Eine ADH-Freisetzung allein durch Vagotomie (Schrier et al., 1972) konnte daher nicht bestätigt werden.

VII Die Empfängerratte als biologisches "Meßgerät" für die antidiuretische Aktivität des Jugularvenenblutes nach Carotisabklemmung

Implantation der Duodenal- und Gefäßkatheter

stellt eine gewisse Belastung für die Empfängerratten dar. Am ersten postoperativen Tag zeigte sich gestörtes Freß- und Trinkverhalten, das sich jedoch nach einigen Tagen normalisierte. Daher wurden die Ratten frühestens am 4. postoperativen Tag in den Versuch genommen. Im Laufe der Zeit (nach 1-2 Wochen) können sich die Gefäßkatheter durch Gerinnungs- und Proliferationsvorgänge an der Katheterspitze verschließen. War nur der vena cava Katheter verschlossen, so wurde das Blut in die vena portae injiziert, da eine ADH-Clearance durch die Leber nicht narkotisierter Ratten nicht nachgewiesen ist (Schmidt, 1974).

Ergebnisse

I Vorbemerkung zur Registrierung des antidiuretischen Erfolges

Etwa 1 Stunde nach Beginn der intraduodenalen Hydrierung scheiden die Empfängerratten bei guter Nierenfunktion pro Minute etwa das gleiche Flüssigkeitsvolumen aus, das sie zugeführt bekommen (meist 0,15 ml/min.). Nach intracavaler Applikation von exogenem oder endogenem ADH (antidiuretischem Jugularvenenblut) zeigt sich nach 1-5 Minuten Latenzzeit ein schnelles Absinken der Diurese bis zu einem Minimum. Dann steigt die Diurese wieder an und bildet für einige Minuten ein Plateau, bis sie die Höhe vor dem Test wieder erreicht hat. Bei Gabe von antidiuretisch wirksamem Jugularvenenblut zeigt sich die gleiche Form der antidiuretischen Phase wie bei exogenem ADH.

Das ADH-Wasseräquivalent wurde an 10 Empfänger-
ratten durch Gabe von 100 μ E ADH in die vena
cava ermittelt. Das entstehende Urinvolumen-
defizit wurde in μ l Urinvolumendefizit/ μ E ADH
angegeben.

Nachstehend sind die Ergebnisse aufgeführt:

Empfänger d : 13,9 $\mu\text{l}/\mu\text{E}$
Empfänger h : 10,8 $\mu\text{l}/\mu\text{E}$
Empfänger k : 12 $\mu\text{l}/\mu\text{E}$
Empfänger m : 13 $\mu\text{l}/\mu\text{E}$
Empfänger n : 12,9 $\mu\text{l}/\mu\text{E}$
Empfänger k : 13,6 $\mu\text{l}/\mu\text{E}$
Empfänger r : 11,9 $\mu\text{l}/\mu\text{E}$
Empfänger v : 10,0 $\mu\text{l}/\mu\text{E}$
Empfänger z : 13,4 $\mu\text{l}/\mu\text{E}$
Empfänger B₁: 13,7 $\mu\text{l}/\mu\text{E}$

Daraus folgt ein ADH-Wasseräquivalent von im Mittel $12,6 \pm 1,1 \mu\text{l}/\mu\text{E}$. Ein ADH Wasseräquivalent von $12,5 \mu\text{l}/\mu\text{E}$ ist für die wache Ratte typisch (Vogel et al., 1969). Bei Ermittlung der anti-diuretischen Aktivität des Jugularvenenblutes nach Bilateraler Carotisocclusion (=BCO) wurde das ADH-Wasseräquivalent von $12,6 \mu\text{l}$ Urinvolumen-defizit/ μE ADH zugrundegelegt.

II Vorbemerkung zu den Tabellen

Sämtliche Versuche sind in Tabellen 1-4 aufgeführt. Die Versuche einer Tabelle, d.h. eines Spenderkollektives, sind laufend durchnummeriert. Die Empfängerratte ist stets mit 9 ml Wasser/h hydriert, wenn es nicht anders angegeben wird. In der 4. Tabellenspalte ist angegeben, wieviel H_2O intraduodenal (i.d.) die Spenderratte insgesamt zum Zeitpunkt eines Tests schon bekommen hat, bzw. wieviel Blut, Haemaccel oder NaCl ihr insgesamt bereits in die vena jugularis (i.j.) injiziert wurde.

Die zum Zeitpunkt eines Tests insgesamt registrierte Spenderdiurese ist ebenfalls angegeben. Aus der Differenz von Hydrierung bzw. Volumenbelastung und Spenderdiurese ermittelt sich das retinierte Flüssigkeitsvolumen. Die nacheinander am gleichen Tier durchgeführten Tests sind mit römischen Ziffern bezeichnet. Tests vor und nach Kontrolltests mit positivem Ergebnis (Kontrollblut enthält ADH-Aktivität) wurden nicht aufgeführt. Daher die Lücken in der Ziffernfolge. Zu einem Test wurden stets 0,5 ml Jugularvenenblut verwandt, wenn es nicht anders vermerkt ist (Spalte 7). Nachgewiesene Antidiuretische Aktivität (ADA) des Jugularvenenblutes in einem Test ohne Vagotomie, nach Vagotomie rechts, links oder beidseitig wird mit positiv + oder negativ - vermerkt. Nicht eindeutige ADA ist mit (+) oder (-) verzeichnet. Bei vorhandener ADA ist das Urinvolumendefizit der Empfängerratte und die daraus ermittelte antidiuretische Aktivität von 1 ml Jugularblutplasma angegeben.

Wobei ADA $\mu\text{E}/\text{ml}$ Plasma=

$$\frac{\text{Volumendefizit } (\mu\text{l})}{12,6 \mu\text{l}/\mu\text{E}} \times \frac{1}{\text{Testvolumen (ml)}} \times$$

100

100 - Hämatokrit .

12,6 ist das oben angegebene ADH-Wasseräquivalent.

Bei registriertem mittleren Aortendruck ist der Blutdruck vor jeder Abklemmung, der höchste Druck während der Abklemmung und die Differenz Δp beider Drucke aufgeführt.

Tabelle 1

Kollektiv der mit H₂O intraduodenal hydrierten Spenderratten.

36 Empfängerratten, 40 Spenderratten

Ver- such Nr.	Em- pfän- ger	Spen- der Ge- wicht	Spen- ml + H ₂ O i.d. rese- din (ml)	Spen- ml reti- nier- tes Was- ser	Test ml reti- nier- tes Was- ser	ADA ohne Va- go- to- mie	ADA bei Va- go- to- mie	ADA bei Vago- tomie rechts	ADA bei beid- sei- tiger Vago- tomie	Urin- volu- men- defi- zit (µl)	µE ADH /ml Plas- ma	Bemer- kung
1	H	13 225 g	3,9 10,7 20,7			I II III	-					
2	I	15 279 g	6,7 "	4,4 vor Op 2,3 2,3		I II	-					
3	L	17 217 g	6 "	1,5 4,5 4,5 4,5 15,5 15,5 20,5 20,5		I II 1,0 III VI VII VIII IX	-					
4	M	20 222 g	10 15 20 "	1,3 4 5,5 8,6 11,2 8,8		vor Op 11 14,5 11,4 11,2	-			4113	1088	

Tabelle 1; Fortsetzung

Ver- such Nr.	Em- pfän- ger	Spem- der- Gewicht	ml + H ₂ O i.d.	Spem- der- reser- vierung (ml)	ml recti- nieren- test Was- ser	Test + ml Ju- gu- lar- blut	ADA ohne Va- go- mie	ADA bei Va- go- mie links	ADA bei Vago- tomie rechts	ADA bei beid- sei- tiger Vago- tomie	Urin- volu- men- defi- zit (µl)	µE ADH /ml Plas- ma	Bemer- kung
5	N	21 195 g	6 " 8,7 " 12,4	1,5 vor Op 4,5 1,8 6,9 2 6,7 2,6 10,8		I II III IV	- - - -	(-) -			477	126	
6	O	22 197 g	4,2 8 " 12,4	0,4 3,8 0,6 7,4 0,7 7,3		I II III	+ - -	- -					
7	P	23 217 g	8 12,6 " 7,6 " 7,8 " 8 18,6 23,8	6,4 vor Op 7,4 5,3 7,6 5 4,8 4,6 8,3 10,3 8,4 15,4		I II III IV V VI	- - - -	- -					
8	Q	24 174 g	13,5 28,7 32,5 13,5 16,1 18,1 " 23,1 27,2	6,2 7,3 15 13,7 15,8 16,7 4,9 vor Op 5,1 11 5,2 12,9 5,6 12,5 6,3 16,8 7,4 19,8		I V VI	- - -	- -			1022 994 2138	270 263 566	
9	R	25 214 g	13,5 16,1 18,1 " 23,1 27,2	4,9 vor Op 5,1 11 5,2 12,9 5,6 12,5 6,3 16,8 7,4 19,8		I II III IV V	- - -	- -					

Tabelle 1; Fortsetzung

Ver- such Nr.	Em- pfän- ger	Spen- der- Ge- wicht	ml + H ₂ O i.d. wicht	Spen- ml re- diu- rese (ml)	Test + ml Ju- gu- lar- blut	ADA ohne Vagoto- mie	ADA bei Vago- tomie links	ADA bei Vago- tomie rechts	ADA bei beid- seitig ger	Urin- volu- men- defizit (ml)	µE ADH /ml Plas- ma	Bemer- kung
10	T	27 234g	6,9 8,7 13,1 20,2 24,4 25,7	2,8 2,9 3 3,4 3,7 3,9	vor Op I II III V VI	-	-	-	-	-	-	
11	U	28 228 g	4,5 " 8 10,4 13,7	2,7 1,8 5,3 3,1 3,3	vor Op I II III IV	-	-	(-)	-	82 1934	22 512	
12	X	31 212 g	12,1 18,9 21,6 21,9 " 15,5 28,2 " 16,4	11,6 13,3 13,5 15,2 15,3 16 16,4	vor Op I II III IV V VI VII	-	-	-	-	1185 804 844	314 213 223	
s. Abbildung									+	+	+	
13	Y	32 225 g	5,6 12,4 14	5,1 5,3 5,5 5,6	vor Op I II III	-	-	-	-	-	-	

Tabelle 1; Fortsetzung

Ver- such Nr.	Em- pfn- ger	Spn- der + Ge- wicht	ml H ₂ O i.d.	Spn- der- du- rese (ml)	ml re- ti- nier- tes Was- ser	Test + ml Ju- gu- lar- blut	ADH ohne Vago- tomie	ADH bei Vago- tomie links	ADH bei Vago- tomie rechts	ADH bei- bei- tiger Vago- tomie	Urin- volu- men- defizit (μ l)	μ E ADH /ml Plasma	Bemer- kung
19	g	41 241 g	3	1,2	vor Op	I	-						
			9,6	1,7	7,9	III							
			12,4	4,2	8,2	IV			-				
			14,1	4,3	9,8	V				-			
			"	4,9	9,2	VI				-			
			"	5,1	9								
20	f	42 209 g	4,5	2,9	vor Op	I	-						
			8,6	3	5,6	II							
			11,3	3,1	8,2	III			-				
			14,3	3,2	11,1	IV							
			"	3,3	11	V							
			"	3,5	10,8	VI							
			"	3,6	10,7	VII							
			17,9	3,7	14,2					+	440	116	
										+	493	130	
21	h	43 257 g	4,6	1,5	vor Op	I	-						
			7,6	6,1	6,1	II							
			12,9	1,6	11,3	III			+		811	215	
			"	1,7	11,2	IV			+		413	109	
			"	2	10,9	V							
			"	2,1	10,8	VI				+	1732	458	
			"	2,3	10,6					+	306	81	

100

Ver- such Nr.	Em- pfin- ger	Spem- der + Ge- wicht	ml H ₂ O i.d.	Spem- der- diu- rese (ml)	ml re- ti- nien- tes Was- ser	Test + ml Ju- gu- lar- blut	ADF ohne Vago- tomie	ADF bei Vago- tomie links	ADF bei Vago- tomie rechts	ADF bei beid- sei- tiger Vago- tomie	Urin- volu- men- defizit (μ l)	μ E ADH /ml Plasma	Bemer- kung
22	i	44 228 g	5	1,4 1,9 2,3 2,8 3,3 3,8 4,8 5,4 6,1	vor Op 3,1 2,7 2,2 1,7 1,2 3,7 5,5 4,8	I II III IV V VI VII VIII	- -	- -	- -	+	935 1105 816 1887	247 292 216 499	
23	h	45 221 g	2 7	0,4	vor Op 6,6 6,6	V VI	-	-	-	-			
24	m	48 214 g	7 " " " " " "			I II III IV V VI VII	- - - +				3270	865	bei Empfin- ger 1
25	n	49 228 g	7 12 " " " " " "	2,5 3,9 5,1 " " " " " "	vor Op 8,1 6,9 6,9 6,7 7,9 6 4,2	I II III IV V VI VII	- -	(+) - -	- - -		24	6	

Tabelle 1; Fortsetzung

Ver- such Nr.	Em- pfän- ger	Spän- der + Ge- wicht	ml H ₂ O i.d.	Spän- der- diu- rese (ml)	ml re- ti- ni- tes Was- ser	Test + ml Ju- gu- lar- blut	ADH ohne Vago- tomie	ADH bei Vago- tomie links	ADH bei Vago- tomie rechts	ADH bei beid- seit- iger Vago- tomie	Urin- volu- men- defizit (μ l)	μ E ADH /ml Plasma	Bemer- kung
25	n	49 228 g	17 " 20	10,2 12,5 12,9	6,8 4,5 7	VIII IX X				- - -			
26	m	50 247 g	0 0 5 7 " 14 15 " 18			I II III IV V IX 0,2X XI XII	+ + - -				3791 969	1003 256	
27	o	51 192 g	5 10 12 15 18	1,8 6,4 6,7 7,2 7,5	vor Op 3,6 5,3 7,8 10,5	I II III IV	+ + + -				2824 786 ?	747 208	
28	p	53 235 g	5 " 7 " 9	1,7 1,9 2,1	vor Op 3,1 2,9	I II	-		+		3716	983	
29	q	54 200 g	7 " 9	3,3 3,4 3,6 3,7	vor Op 3,7 3,6 3,4 5,3	I II III IV	- - - -						

Tabelle 1; Fortsetzung

Ver- such Nr.	Em- pfin- ger	Spenn- der + Ge- wicht	ml H ₂ O i. d.	Spenn- der- diu- rese (ml)	ml re- ti- nier- tes Was- ser	Test + ml Ju- gu- lar- blut	ADF ohne Vago- tomie	ADF bei Vago- tomie links	ADF bei Vago- tomie rechts	ADF beid- sei- tiger Vago- tomie	Urin- volu- men- defizit (μ l)	μ E ADH /ml Plasma	Bemer- kung
29	q	54 200 g	9 11 "	3,8 4	5,2 7	V VI VII VIII IX X					213 1252 1359 40 240	56 331 360 11 64	
30	r	55 247 g	7 " " " "	4,7 4,8	vor Op 2,2 2,2 2,2	I II III	-			+			
31	s	56 234 g	8 11 13 " " " " " " " "	7,2 7,7 7,8 8 8,1 8,3 8,5 8,8	vor Op 0,3 3,2 5 4,9 4,7 4,5 4,2	I II III IV V VI VII	+	-	-	-			
32	t	57 215 g	7 12 " " " " 15 " "	1,3 10,7 10,7 10,7 2 2,1	vor Op 10,7 10,7 10,7 13 12,9 12,9	I II III IV V VI	-		-	-	839 ?	222	

Tabelle 1; Fortsetzung

Ver- such Nr.	Em- pfan- ger	Spem- der + Gewicht	ml H ₂ O i.d.	Spem- der- diu- rese- (ml)	ml re- ti- nier- tes Hes- ser	Test + ml Ju- gu- lar- blut	ADR ohne Vago- tomie	ADR bei Vago- tomie links	ADR bei Vago- tomie rechts	ADR bei beid- sei- tiger Vago- tomie	Urin- volu- men- defizit (µl)	µE ADH /ml Plasma	Bemer- kung
33	v	59 201 g	5 10 " " " " 13 " " " "	1,9 2,2 2,4 2,5 2,6 2,9 3 3,3	vor Op 7,8 7,6 7,5 10,4 10,1 10 9,7	I II III IV V VI VII	- -		+		413 1598	109 423	
									- (+)		173	46	

Tabelle 1; Fortsetzung

Ver- such Nr.	Em- pfan- ger	Spem- der + Gewicht	ml H ₂ O i.d.	Test + ml Ju- gu- lar- blut	ADP ohne Vago- tomie	ADP bei Vago- tomie links	ADP bei Vago- tomie rechts	ADP bei beid- sei- tiger Vago- tomie	Urin- volu- men- defizit (μ l)	μ E ADH /ml Plasma	Blutdruck vor Ab- klem- mung	Δ p
38	D ₁	67 270 g	0 5 "	I II III	+	-			834	221	60 92 70	60 28 90
39	D ₁	68 224 g	0 5 8 11 " " "	I II IV V VI VII VIII	+	-			1286	340	96 112 100	44 24 20
40	F ₁	71 200 g	0 5 " " 9	I II III IV V	+	-	-	+ (+) (+) +	2651	701	100 100 100 120 108 140	30 40 32 10
									348	92	100	
									1028	272	60	0

III Kollektiv der mit H₂O intraduodenal hydrierten Spenderratten (Tabelle 1)

An dieser Versuchsreihe waren 36 Empfänger-ratten und 40 Spenderratten beteiligt.

Bei 30 Spenderratten wurde die Diurese registriert, bei 4 Spendern wurde der mittlere arterielle Blutdruck gemessen.

26 Spenderratten erhielten schon vor der Operation (Freilegung der Halsgefäße und -nerven) eine Stoßhydrierung von 2-5 ml H₂O ins Duodenum. Registrierung der Diurese vor der Operation ergab stets eine gute Ausscheidung des gegebenen Wassers.

Nach der Operation zeigten nur noch 5 der 30 Spender, deren Diurese registriert wurde, eine "gute" Diurese, d.h., sie schieden das gegebene Wasser etwa zur Hälfte wieder aus (Versuch-Nr. 4,8,19,25,27). Die anderen 25 Spender retinierten das intraduodenal gegebene Leitungswasser bis auf wenige ml. Bei nicht registrierter Diurese ist daher eine fast vollständige Retention des gegebenen Wassers wahrscheinlich.

21 Spenderratten wurden nach der Operation mit einer Infusionspumpe intraduodenal hydriert (9 ml/h), 19 Ratten erhielten Leitungswasser im Stoß von 2-5 ml intraduodenal.

Mit einer Hydrierung von 3% des Körpergewichtes der Spenderratte konnte die antidiuretische Aktivität des Jugularvenenblutes nach Carotisabklemmung meist unterdrückt werden (ADA -).

Bei 38 hydrierten Spenderratten waren 53 Tests ADA -; die Tiere hatten im Mittel 6,1 ml Wasser retiniert. Nur 3 Ratten wiesen in 6 Tests trotz Retention von im Mittel 4,4 ml Wasser noch ADA im Jugularvenenblut nach BCO auf (Versuch Nr. 27; 34). Nach Gabe von insgesamt 18 ml H₂O (Versuch Nr. 27) bzw. 7 ml H₂O (Versuch Nr. 34) war die antidiuretische Aktivität des Jugularvenenblutes nach BCO auch bei diesen beiden Spendern unterdrückt.

Eine Unterdrückung der ADA des Jugularvenenblutes nach Bilateraler Carotisocclusion durch intraduodenal gegebenes H₂O war daher in allen Fällen erfolgreich.

a) Vagotomie links

Durchtrennung des linken cervicalen nervus vagus wurde bei 23 Spenderratten des Kollektivs vorgenommen. 19 hydrierte Spender zeigten auch nach Vagotomie links keine ADA im Jugularvenenblut nach BCO.

3 Spender (Versuch Nr. 3; 36; 38) wiesen eine höhere "Hydrierungsschwelle" nach Vagotomie links auf; d.h., bei einem Hydrierungsstand (= im Körper retiniertes Wasser), der vor Vagotomie die ADA im Jugularvenenblut nach BCO unterdrücken konnte, zeigten die Tiere nach Vagotomie links wieder antidiuretische Aktivität im Jugularvenenblut nach BCO.

Bei Gabe von insgesamt 22 ml H₂O (Versuch Nr. 3) bzw. insgesamt 11 ml H₂O (Versuch Nr. 36) ließ sich auch nach Vagotomie links eine ADH-Inhibition erreichen.

Bei Spender 67, der mit 5 ml H_2O i.d. sicherlich zu gering hydriert war, wurde der Versuch nicht weitergeführt.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß 41 Tests an 22 hydrierten Spenderratten bei im Mittel 10,6 ml retiniertem Wasser ADA - ausfielen. 5 Tests bei 3 hydrierten Spendern (im Mittel 9,5 ml retiniertes Wasser) waren ADA +. Nur bei einer Ratte wurde aufgrund zu geringer Hydrierung (5ml H_2O i.d.) die ADA des Jugularvenenblutes nach BCO und Vagotomie links nicht unterdrückt.

Strenggenommen müssen für die Beurteilung des Hydrierungszustandes die extrarenalen Wasserverluste berücksichtigt werden. Diese betragen bei der Ratte bei "normalen" Außentemperaturen etwa 1% des Körpergewichtes/h (Heller+Smirk, 1932), bei einer 200 g schweren Ratte also 2 ml/h. Ist dann noch eine geraume Zeit nach der letzten Tränkung des Tieres verstrichen, so stellen 5 ml keine große Wassermenge dar.

Vagotomie links hebt also die ADH-Inhibition durch H_2O i.d. nicht auf, erhöht jedoch in einigen Fällen die Hydrierungsschwelle.

b) Vagotomie rechts

Durchtrennung allein des rechten cervicalen nervus vagus wurde an 17 Spenderratten vorgenommen. 12 hydrierte Spenderratten zeigten auch nach Vagotomie rechts keine ADA im Jugularvenenblut nach BCO.

Bei 5 hydrierten Spendern (Versuch Nr. 21; 28; 29; 33; 34) war die Hydrierungsschwelle nach Vagotomie rechts angehoben.

Bei Spender 43 (Versuch Nr. 21) fielen bei insgesamt 11 ml retiniertem Wasser 2 Tests ADH +, ein dritter ADH - aus. Spender 59 (Versuch Nr. 33) wies bei 10 ml retiniertem Wasser einen ADH + und zwei ADH - Tests auf. Spender 54 (Versuch Nr. 29) wies bei 9 ml retiniertem Wasser noch ADA im Jugularvenenblut nach BCO auf, bei 12 ml retiniertem Wasser war die ADH-Inhibition nicht eindeutig: (-). Offenbar stellten rund 11 ml retiniertes Wasser für diese 3 Spenderratten keine ausreichende Unterdrückung der ADH-Sekretion nach Vagotomie rechts dar.

Bei Versuch Nr. 28 und Nr. 34 reichten 3 bzw. 7 ml H₂O i.d. offenbar nicht aus, um die ADA des Jugularvenenblutes nach BCO unter Vagotomie rechts zu unterdrücken.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß 27 Tests an 14 hydrierten Spenderratten nach Vagotomie rechts ADA - ausfielen. Die Tiere hatten im Mittel 8 ml Wasser retiniert.

8 Tests bei 5 hydrierten Spendern (im Mittel 8,3 ml retiniertes Wasser) waren ADA +.

Bei 3 Ratten ließ sich die ADH-Ausschüttung nach BCO nicht aufheben. Von diesen 3 Ratten waren 2 Ratten zu gering hydriert. Vagotomie rechts hebt also die ADH-Inhibition durch H_2O i.d. nicht auf, erhöht jedoch die Hydrierungsschwelle.

c) Beidseitige Vagotomie

Die beidseitige Vagotomie wurde an 21 Spenderratten durchgeführt.

Es zeigt sich bei den Tests ein "Alles-oder-nichts"-Prinzip; entweder wiesen die beidseitig vagotomierten hydrierten Tiere in keinem Test ADA im Jugularvenenblut nach BCO auf, oder alle Tests einer hydrierten Spenderratte waren ADA + und die antidiuretische Aktivität konnte auch durch weitere Hydrierung (bis zu 15,4 ml retiniertes Wasser, Versuch Nr. 7) nicht unterdrückt werden.

Nur Spender 71 (Versuch Nr. 40) zeigte bei 5 ml i.d. gegebenes H_2O antidiuretische Aktivität im Jugularvenenblut nach BCO, die bei insgesamt 9 ml H_2O i.d. aufgehoben war.

Bei einer H_2O -Retention von im Mittel 8,5 ml zeigten also 11 Ratten in 24 Tests eine ADH-Inhibition während BCO nach beidseitiger Vagotomie.

11 Ratten wiesen in 22 Tests antidiuretische Aktivität im Jugularvenenblut nach BCO auf. Diese Tiere hatten im Mittel 8,7 ml Wasser retiniert. Bei 10 beidseitig vagotomierten Ratten

ließ sich die ADA im Jugularvenenblut trotz weiterer Hydrierung nicht unterdrücken. Unterbrechung sämtlicher vagaler Afferenzen führte bei der Hälfte der hydrierten Spenderratten zu antidiuretischer Aktivität im Jugularvenenblut nach bilateraler Carotisocclusion.

Abbildung 5 zeigt den typischen Verlauf eines Versuches. Abbildung 6a gibt die Häufigkeitsverteilung der insgesamt durchgeführten Tests und Abbildung 6b die der Tiere mit +iven und -iven Tests nach BCO und Hydrierung ohne Vagotomie, bei einseitiger und bei beidseitiger Vagotomie wieder.

Nachstehend werden die Ergebnisse dieser Versuchsreihe nochmals zusammengefaßt, um die Beziehung zwischen ADH-Provokation durch BCO, Vagotomie und Hydrierung zu verdeutlichen!

Nicht eindeutige Testergebnisse (in der Tabelle (+) oder (-)) werden nicht berücksichtigt.

Ohne Vagotomie:

In 9 Tests bei 7 Ratten ADA + ohne Hydrierung*

In 6 Tests bei 3 Ratten ADA + bei im Mittel
4,4 ml retiniertem Wasser (Gesamtschwankung
2-7,8ml)

In 53 Tests bei 38 Ratten ADA - bei im Mittel
6,1 ml retiniertem Wasser (Gesamtschwankung
1,8-15,5 ml)

* Diese Tests wurden zur Kontrolle durchgeführt, um den Einfluß der Hydrierung auf die ADH-Ausschüttung nachzuweisen (Aziz, 1973)

Bei Vagotomie links:

In 1 Test ADA + ohne Hydrierung*

In 5 Tests bei 4 Ratten ADA + bei im Mittel

9,5 ml retiniertem Wasser (Gesamtschwankung 5-15,5 ml).

In 40 Tests bei 20 Ratten ADA - bei im Mittel

10,6 ml retiniertem Wasser (Gesamtschwankung 4,9-21,8 ml).

Bei Vagotomie rechts:

In 8 Tests bei 4 Ratten ADA + bei im Mittel

8,3 ml retiniertem Wasser (Gesamtschwankung 2,9-11,3 ml).

In 27 Tests bei 15 Ratten ADA - bei im Mittel

8 ml retiniertem Wasser (Gesamtschwankung 1,7-13 ml)

Bei beidseitiger Vagotomie:

In 22 Tests bei 11 Ratten ADA + bei im Mittel

8,7 ml retiniertem Wasser (Gesamtschwankung 1,2-15,4 ml).

In 24 Tests bei 11 Ratten ADA - bei im Mittel

8,5 ml retiniertem Wasser (Gesamtschwankung 4,2-20,5 ml).

Bei der Hydrierung wurden stets auch die extrarenalen Wasserverluste berücksichtigt (1% des Körpergewichts/h; Heller und Smirk, 1932).

Tabelle 2

Kollektiv der mit Haemacel, Blut oder physiologischer Kochsalzlösung in die vena jugularis volumenbelasteten Spendentiere; 23 Empfängerratten, 28 Spenderratten.

a) Volumenbelastung mit Haemacel; 20 Empfängerratten, 12 Spenderratten.

Ver- such Nr.	Em- pfang ger	Spender- Gewicht	Spender- ml Haemacel i.j.	Spender- ml rese in ml	ml re- ti- nier- tes Volu- men	Test + ml Jugu- lar- blut mie	ADA bei Vago- tomie links	ADA bei Vago- tomie rechts	ADA beid- sei- tiger Vago- tomie	Urin- volu- men- defizit (μ l)	μ E ADH /ml Plasma	Bemer- kung
1	F 6 ml /h	8 191 g	0 3 5			IV V VI IX	+	+		286 1634 191 286	76 432 51 76	
2	F 6 ml /h	9 189 g	3 " " " "			I II III V VI	+	(+)	+	1743 232 1022 2020	461 61 270 548	
3	F 6 ml /h	10 231 g	4 " " " "	0,3 0,4 0,7 0,9 1 1,4 1,6	3,7 3,6 3,3 3,1 3 2,6 2,4	I II III IV V VI VII	(+) {+} {+}	+	+	177 286 123 967 2397 191 55	47 76 33 256 634 51 15	
4	L	17 221 g	0 3 "	0,6 1,8 2	0,8 1,2 1 0,8	IV V VI	+	-		1430 681	236 113	

Tabelle 2 a; Fortsetzung

Ver- such Nr.	Em- pfin- ger	Spen- der + ge- wicht	ml Hae- mac- cel	Test + ml Jugu- lar- blut	ADA ohne Vago- tomie	ADA bei Vago- tomie links	ADA bei Vago- tomie rechts	ADA bei beid- sei- tiger Vago- tomie	Urin- volu- men- defizit (μ l)	μ E ADH /ml Plasma	Blutdruck vor Ab- kl. mung	mmHg Δ p
9	T ₁	85 235 g	0 2 4 6	I II III V				+	829	219	96 96 100 100 120 100	16 32 28 26 50 68
10	Y ₁	92 239 g	0 2	III IV				+	232 166	61 44	120 168 168	
11	H chronische Vago- tomie links bei Spender 14 (Ge- wicht 216 g)	14	0 4 " " " " " " " " 8	I II III IV V VI VII VIII IX X	- + - + -				1716 1634	454 432		
12	S S: Long Evans 26: chronische Vagotomie links seit 16 Tagen (Gewicht 250 g)	26	0 4	I II	+ (+)			- (+) (+) -	55 82	15 22		
									872 177	231 47		

Zusammenfassung der Tabelle 2 a

Nachstehend werden die ADH-Erfolge des Haemaccel-Kollektivs ohne Vagotomie, bei Vagotomie links und bei beidseitiger Vagotomie zusammengefaßt. Das insgesamt gegebene Haemaccel-Volumen wird sowohl bei positiven als auch bei negativen ADH-Erfolgen im Durchschnitt angegeben. Nicht eindeutige ADH-Erfolge (in der Tabelle (+) oder (-) werden nicht berücksichtigt.

12 Spedderraten; davon 6 linksvagotomiert, 10 beidseitig vagotomiert.

ADH-Erfolg ohne Vagotomie:

- 4 Tests ADA + ohne Hydrierung
- 5 Tests ADA + bei im Mittel 3,2 ml Haemaccel
- 5 Tests ADA - bei im Mittel 4,8 ml Haemaccel

ADH-Erfolg bei Vagotomie links

- 2 Tests ADA + ohne Hydrierung
- 8 Tests ADA + bei im Mittel 5,3 ml Haemaccel
- 3 Tests ADA - bei im Mittel 6,3 ml Haemaccel

ADH-Erfolg bei beidseitiger Vagotomie

- 2 Tests ADA + ohne Hydrierung
- 11 Tests ADA + bei im Mittel 4,9 ml Haemaccel
- 10 Tests ADA - bei im Mittel 6,8 ml Haemaccel

Tabelle 2; Fortsetzung

b) Volumenbelastung mit Blut in die vena jugularis
9 Empfängerratten, 11 Spenderratten

Ver- such Nr.	Em- pfän- ger	Spen- der- wicht	ml	Test + ml	ADA ohne tomie	ADA bei links	ADA bei rechts	ADA bei Vago- tomie beid- seitig	Urin- volu- men- defi- zit	µADH /ml Plas- ma	Blutdruck vor Ab- klem- mung	mmHg Δp	Bemer- kung
13	G ₁	72 238 g	0	I	+				597		110	20	Spen- der- diu- rese 0,6ml
			1	II	-						110	40	
			"	III							100	20	
			"	IV				+	182	48	120	52	
			"	V				+	365	97	140	40	
14	I ₁	74 218 g	0	I	+				133	35	80	24	Spen- der- diu- rese 1 ml
			0	II	+				895	237	86	24	
			2	III	+				1890	500	92	40	
			4	IV	+				2189	579	70	70	
			6	V	+				3333	882	92	48	
			8	VI	+				5090	1347	110	42	
			10	VII	+						100	48	
			"	IX	-			+	1034	274	88	68	
			11	X				+	431	114	112	40	
			11,9	XI				(+)	52	14	108	52	
15	M ₁	77 237 g	0	I	+				4211	1114	112	20	
			2	II	-						120	40	
			"	III					647	171	92	48	
			"	IV		+		+	699	185	100	30	
			"	V				(+)	166	44	104	26	
			"	VI				(+)	133	35	78	42	
			"	0,9 VII				+	1625	239	98	14	
			4	0,8 VIII				+	1443	239	80	60	

b) Volumenbelastung mit Blut in die vena jugularis
9 Empfängerratten, 11 Spenderratten

Ver- Nr.	Em- such pfrän- ger	Spem- der- + Ge- wicht	ml Blut + i. j.	Test + ml Jugular	ADA ohne Vago- mie	ADA bei Vago- tomie links	ADA bei Vago- tomie rechts	ADA bei Vago- tomie beid- seitig	Urin- volu- men- defi- zit	Urin- uE ADH /ml ma	Blutdruck vor Ab- klem- mung	mmHg Δ p	Bemer- kung
16	N ₁	78 235 g	0 2 " " " " " " " 4	I II III IV V VI VII VIII	+	-	-	-	88 92 88 100 88 100 100 320	116 120 128 124 150 120 120 320	28 28 40 24 62 20 20 40		
17	P ₁	80 211 g	0 5	I V	+	+	+	4751 ?	1257 623	80 116	120 152	40 36	
18	Q ₁	81 229 g	0 2 " " "	I II III IV	-	-	-	2353	90 108	170 176	80 68		
19	Q ₁	82 226 g	0 3 5	I III IV	+	+	+	481 2669 995	127 706	120 120 80	140 160 170	20 40 90	
20	R ₁	83 216 g	0 4	I III	+	+	+	3515 5372	930 1421	110 100	170 136	60 36	
21	U ₁	86 201 g	0 0 2 4	I II III IV	+	+	+	945 2288 1011 2039	250 605 268 539	118 128 140 120	172 170 168 160	54 42 28 40	
22	V ₁	87 236 g	2 5	II III	+	+	+	4676	1237	120 40	170 120	50 80	

Tabelle 2 b; Fortsetzung

Ver- such Nr.	Em- pfän- der Ger	Spen- der + Blut i. j.	ml diu- rese (ml)	Spen- ml reti- nier- tes Volu- men	Test	ADA ohne Vago- tomie	ADA bei Vago- tomie links	ADA bei Vago- tomie rechts	ADA bei Vago- tomie beid- seitig	Urin- volu- men- defizit (ml)	uE ADH /ml Plas- ma	Bemer- kung
23	E	7 214 g	0	0,4 1,2 1,7 1,9 2,5	I II IV V VI	+				1893	501	
			3	1,8 1,3 1,1 2,5		-			+	763	202	
			"						+	804	213	
			5						(-)	68	18	

Zusammenfassung der Tabelle 2 b

Nachstehend werden die ADH-Erfolge des Blut-Kollektivs ohne Vagotomie, bei Vagotomie links, rechts und bei beidseitiger Vagotomie zusammengefaßt. Das dem Spender insgesamt gegebene Blutvolumen wird sowohl bei positiven als auch bei negativen ADH-Erfolgen im Durchschnitt angegeben. Nicht eindeutige ADH Erfolge werden nicht berücksichtigt.

11 Spenderratten; davon 1 links vagotomiert,
3 rechts vagotomiert, 9 beidseitig vagotomiert.

ADH-Erfolg ohne Vagotomie

- 9 Tests ADA + ohne Volumenbelastung
- 6 Tests ADA + bei im Mittel 4,7 ml Blut i.j.
- 5 Tests ADA - bei im Mittel 3,6 ml Blut i.j.

ADH-Erfolg bei Vagotomie links

- 1 Test ADA + bei 2 ml Blut i.j.

ADH-Erfolg bei Vagotomie rechts

- 1 Test ADA + bei 5 ml Blut i.j.
- 3 Tests ADA - bei im Mittel 1,7 ml Blut i.j.

ADH-Erfolg bei beidseitiger Vagotomie

- 3 Tests ADA + ohne Volumenbelastung
- 17 Tests ADA + bei im Mittel 3,5 ml Blut i.j.
- 4 Tests ADA - bei im Mittel 2,8 ml Blut i.j.

Tabelle 2 ; Fortsetzung

c) Volumenbelastung mit physiologischer Kochsalzlösung

in die vena jugularis

4 Empfängerratten, 5 Spenderratten

Ver- such Nr.	Em- pfän- der Ger	Spem- ml + NaCl Lsg. wicht	Test ADA ohne Vago- tomie links blut	ADA bei Vago- tomie rechts	ADA bei Vago- tomie rechts	ADA bei beid- seitig Vagoto- mie	Urin- volu- men- defi- zit in ml	Urin- uE ADH /ml Plas- ma	Bemerkung
24	A	1 246 g	2 " 0,7 I - " 0,7 II - " 0,7 III						
25	A	2 226 g	0 6 8 I - II - III			+	2425	458	
26	A	3 221 g	0 6,6 0,6 III 6,6 0,6 IV			+	2710	717	
27	B	4 214 g	6,4 12,9 0,6 II - " 0,6 III - " 0,6 IV			+	1675	369	
28	D	6 239 g	4,1 " 0,6 I - " 0,6 II - " 0,6 III 8,6 0,6 IV		+	+	2560 763 82	564 168 18	

Zusammenfassung von Tabelle 2 c

Nachstehend sind die ADH-Erfolge der mit 0,9 %iger NaCl-Lösung volumenbelasteten Spenderratten zusammengefaßt. Das den Spendern insgesamt gegebene Volumen an physiol. Kochsalzlösung wird sowohl bei positiven als auch bei negativen ADH-Erfolgen im Durchschnitt angegeben. Nicht eindeutige ADH-Erfolge sind nicht berücksichtigt.

5 Spenderratten; 1 rechts vagotomiert,
5 beidseitig vagotomiert

ADH-Erfolg ohne Vagotomie

6 Tests ADA - bei im Mittel 5,6 ml NaCl-Lösung i.j.

ADH-Erfolg bei Vagotomie rechts

1 Test ADA + bei 4,1 ml NaCl-Lösung i.j.

ADH-Erfolg bei beidseitiger Vagotomie

1 Test ADA + ohne Volumenbelastung

3 Tests ADA + bei im Mittel 4,7 ml NaCl-Lösung i.j.

2 Tests ADA - bei im Mittel 9,8 ml NaCl-Lösung i.j.

IV Kollektiv der mit Blut, Haemaccel oder
physiologische Kochsalzlösung in die vena
jugularis volumenbelasteten Spenderratten
(Tabelle 2)

Haemaccel ist dem Blutplasma isoton, sein kolloidosmotischer Druck entspricht dem des Blutplasmas, und es bleibt für die Versuchsbedingungen genügend lange im Kreislauf (siehe Methode).

Physiologische Kochsalzlösung verläßt den Intravasalraum schnell (Kuschinsky: Pharmakologie, 1974; S. 73), betrifft in diesem Fall also den gesamten Extrazellulärraum.

28 Spenderratten erhielten Haemaccel-, Blut-, oder 0,9 %ige NaCl-Lösung in die linke vena jugularis. Es wurden nicht mehr als 3 ml in 15 Minuten gegeben. Nimmt man bei der Ratte ein Blutvolumen von 7 % des Körpergewichtes an, so hat eine 200 g schwere Ratte ein Blutvolumen von rund 14 ml.

Im Mittel wurden 3-5 ml (25-35 % des Blutvolumens) Volumenbelastung gegeben, in einigen Fällen jedoch bei guter Diurese bis zu 12 ml.

Bei 12 Spendern wurde der mittlere arterielle Blutdruck fortlaufend registriert, bei 4 Tieren wurden die Diurese registriert.

Bei 13 Ratten ohne Vagotomie und ohne Volumenbelastung wurde die antidiuretische Aktivität des Jugularvenenblutes nach BCO geprüft. In 14 Tests wiesen diese Tiere stets ADH im Jugularvenenblut auf.

Bei 14 Ratten ließ sich in 16 Tests durch eine Volumenbelastung von im Mittel 4,7 ml die ADA des Jugularvenenblutes nach BCO unterdrücken. 7 Ratten zeigten in 12 Tests bei einer Volumenbelastung in im Mittel 3,9 ml noch ADA im Jugularvenenblut nach BCO.

Die zur ADH-Inhibition notwendigen Volumina differierten stark; so benötigte Spender 16 (Versuch Nr. 7) 7 ml Haemaccel, Spender 74 (Versuch Nr. 14) sogar 10 ml Blut zur Unterdrückung der ADA nach BCO; während für Spender 72 (Versuch Nr. 13) 1 ml Blut schon ausreichte zur ADH-Inhibition.

Bei 2 Spenderratten wurde eine Unterdrückung der ADA des Jugularvenenblutes nicht erreicht (Versuch Nr. 1; 19), allerdings hatten diese Spender nur 3 ml Haemaccel bzw. 5 ml Blut erhalten, ein Volumen, das offensichtlich die ADH-Ausschüttung nicht unbedingt hemmt.

a) Vagotomie links

Der linke cervicale nervus vagus wurde bei 5 Spenderratten im Versuch durchtrennt, 2 Tiere waren chronisch vagotomiert.

9 Tests bei 6 Ratten zeigten ADA im Jugularvenenblut nach BCO bei im Mittel 4,9 ml Volumenbelastung.

3 Tests bei 2 Ratten wiesen keinen antidiuretischen Erfolg auf, diese Tiere hatten im Mittel 6,3 ml Volumen erhalten. Spender 64 (Versuch Nr. 5) brauchte 11 ml Haemaccel (6,3 ml retiniertes Volumen) zur ADH-Inhibition. Spender 14 (Versuch Nr. 11) war chronisch links vagotomiert und wies bei 4 ml Haemaccelinfusion zweimal ADH-Inhibition und einmal ADH-Ausschüttung auf.

Der Tendenz nach hebt Vagotomie links die ADH-Inhibition durch Volumenbelastung (Blut oder Haemaccel) auf.

b) Vagotomie rechts

Vagotomie rechts wurde an 4 volumenbelasteten Spendertieren vorgenommen.

2 Spender zeigten in 3 Tests bei einer Volumenbelastung von im Mittel 1,7 ml keine antidiuretische Aktivität im Jugularvenenblut nach BCO.

Spender 80 (Versuch Nr. 17) wies bei einer Volumenbelastung von 5 ml Blut i.j. noch ADA im Jugularvenenblut nach BCO und Vago-

tomie rechts auf. Jedoch hatte vor Vagotomie keine ADH-Inhibition durch Volumenbelastung stattgefunden.

Spender 6 (Versuch Nr. 28) zeigte nach Vagotomie rechts ADA im Jugularvenenblut nach ECO. Die Volumenbelastung mit 4 ml physiologischer Kochsalzlösung war jedoch schon vor Vagotomie durchgeführt worden.

Zusammenfassung der Tabelle 2

Nachstehend werden die ADH-positiven Tests der volumenbelasteten Spendertiere ohne Vagotomie, bei Vagotomie links, rechts und beidseitig zusammengefaßt.

Das in die vena jugularis (i.j.) gegebene Volumen wird sowohl bei positiven als auch bei negativen Tests im Durchschnitt angegeben. Nicht eindeutige Tests werden nicht berücksichtigt.

28 Spender; davon 7 linksvagotomiert, 4 rechts vagotomiert, 23 beidseitig vagotomiert.

Tests ohne Vagotomie

13 Tests ADA + ohne Volumenbelastung

12 Tests ADA + bei im Mittel 3,9 ml Volumen i.j.

16 Tests ADA - bei im Mittel 4,7 ml Volumen i.j.

Tests bei Vagotomie links

2 Tests ADA + ohne Volumenbelastung

9 Tests ADA + bei im Mittel 4,9 ml Volumen i.j.

3 Tests ADA - bei im Mittel 6,3 ml Volumen i.j.

Tests bei Vagotomie rechts

2 Tests ADA + bei im Mittel 4,6 ml Volumen i.j.

3 Tests ADA - bei im Mittel 1,7 ml Volumen i.j.

Tests bei beidseitiger Vagotomie

6 Tests ADA + ohne Volumenbelastung

31 Tests ADA + bei im Mittel 4,1 ml Volumen i.j.

16 Tests ADA - bei im Mittel 6,2 ml Volumen i.j.

Aufhebung der ADH-Inhibition nach Volumenbelastung durch Vagotomie rechts wurde nicht nachgewiesen, die Zahl der Versuche war allerdings gering.

c) Beidseitige Vagotomie

Beidseitige Vagotomie wurde an 23 volumenbelasteten Spenderratten durchgeführt.

6 Spender waren schon vor jedem Test beidseitig vagotomiert. In 5 Tests wurde die ADA im Jugularvenenblut nach BCO ohne Volumenbelastung geprüft. Alle Tests waren ADA +.

18 Spenderratten wiesen auch unter Volumenbelastung von im Mittel 4,1 ml in 31 Tests ADA im Jugularvenenblut nach BCO auf.

Nur bei 2 dieser 18 Spenderratten (Versuch Nr. 7; 22) konnte die antidiuretische Aktivität durch weitere Volumenbelastung mit insgesamt 10 bzw. 5 ml unterdrückt werden.

Bei 5 Spendern (Versuch Nr. 5; 18; 5; 26; 27) bestand trotz beidseitiger Vagotomie ADH-Inhibition bei im Mittel 5,4 ml Volumenbelastung.

16 von 23 volumenbelasteten beidseitig vagotomierten Spendern wiesen stets anti-diuretische Aktivität im Jugularvenenblut nach Carotisabklemmung auf.

Abbildung 7a gibt die Häufigkeitsverteilung der ADH-Ausschüttung nach BCO und Volumenbelastung ohne Vagotomie, bei einseitiger und bei beidseitiger Vagotomie wieder.

Abbildung 7b stellt dar, bei wieviel volumenbelasteten Ratten die ADA des Jugularvenenblutes nach BCO ohne Vagotomie, nach Vagotomie links, rechts und beidseitig eindeutig unterdrückt bzw. nicht unterdrückt wurde (Histogramme).

Tabelle 3

Kollektiv der sowohl hydrierten als auch volumenbelasteten Spendertiere.

Ver- such Nr.	Em- pfän- ger	Spen- der Gewicht	ml Volu- men	Spen- der diu- rese (ml)	ml Volu- men	Test + ml Jugu- lar- blut	ADA ohne Vago- tomie	ADA bei Vago- tomie	ADA bei rechts seiti- ger Vago- tomie	Urin- volu- men- defizit in ml	uE ADH/ ml Plasma
---------------------	---------------------	-------------------------	--------------------	--------------------------------------	--------------------	---------------------------------------	-------------------------------	------------------------------	---	---	----------------------------

0,9 %ige NaCl-Lösung und H₂O in Schlundsonde

1	C	5	NaCl			0,6 I	-				
		229 g	7								
			H ₂ O			0,6 II	-		(+)	109	24
			"			0,6 III			+	749	165
			"			0,6 IV			-		
			"			0,6 V			-		
			"			0,6 VI			+	300	66

H₂O in Duodenalkatheter, 0,9 %ige NaCl-Lösung in die vena jugularis

2	b	36	H ₂ O								
			4,6								
			12,1	0,8 vor Op		I	-				
			12,6	1,1		II		+		268	71
			"	1,1		III				354	94
			14,6	1,2		IV			+	681	180
			NaCl	13,4							
			3	1,7	15,9	V			+	1403	371

Tabelle 3; Fortsetzung

Ver- such Nr.	Em- pfän- ger	Spem- der + Ge- wicht	ml i. d. oder i. j.	Spem- der diu- rese (ml)	ml reti- nien- tes Volumen	Test + ml Jugular- blut	ADA ohne Vago- tomie	ADA bei Vago- tomie	ADA bei Vago- tomie rechts	ADA beid- seitig	Urin- volumen- defizit in ml	uE ADH/ ml Plasma
H ₂ O in Duodenalkatheter, Blut in die vena jugularis												
6	a	35	Haem.	3,3	10,7	VI	-					
		239	"	3,5	10,5	VII		-				
			"	3,6	10,4	VIII		-				
			"	3,8	10,2	IX				-		
			"	4	10	X				-		
2 vor Op												
				2,2	5,3	I	-					
				2,6	9,9	II	-					
				3	9,5	III		-				
				3,6	8,9	IV						
				4,4	8,1	V					218	58
H ₂ O in Duodenalkatheter, physiologische Kochsalzlösung und Blut in die vena jugularis												
7	k	46	H ₂ O				+				189	50
		231	0				+				155	41
			3,5				+				535	142
			5,8				+				292	77
			7				+		Test bei Empfänger h		636	168
			12				+				1307	346
			"				+					
			NaCl				+					
			3				-					
			Haem.									
Test bei Empfänger h												
+ in die vena jugularis												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												
-												

Zusammenfassung der Tabelle 3

Nachstehend werden die ADH-Erfolge des Kollektivs ohne Vagotomie, bei Vagotomie, links, rechts und beidseitig zusammengefaßt. Das retinierte Flüssigkeitsvolumen wird sowohl bei negativen als auch bei positiven ADH-Erfolgen im Durchschnitt angegeben. Nicht eindeutige ADH-Erfolge werden nicht berücksichtigt.

7 Spenderratten, davon 1 links vagotomiert, 5 rechts vagotomiert, 6 beidseitig vagotomiert.

ADH-Erfolg ohne Vagotomie:

2 Tests + ohne Hydrierung oder Volumenbelastung

12 Tests + bei im Mittel 9,8 ml Flüssigkeitszufuhr
i.d. oder i.j.

10 Tests - bei im Mittel 10,5 ml Zufuhr

ADH-Erfolg bei Vagotomie links:

3 Tests + bei im Mittel 8 ml Zufuhr

2 Tests - bei im Mittel 10,5 ml Zufuhr

ADH-Erfolg bei Vagotomie rechts:

1 Test + bei 12,6 ml Zufuhr

6 Tests - bei im Mittel 13,7 ml Zufuhr

ADH-Erfolg bei beidseitiger Vagotomie:

8 Tests + bei im Mittel 14,7 ml Zufuhr

4 Tests - bei im Mittel 15 ml Zufuhr

V Kollektiv der sowohl volumenbelasteten
als auch hypoton hydrierten Spenderratten
(Tabelle 3)

Hydrierung und Volumenbelastung i.j. wurde an Ratten vorgenommen, bei denen die ADH-Inhibition allein durch Hydrierung oder Volumenbelastung nicht zu erreichen war.

An diese Versuchsreihe waren 7 Empfängerratten und 7 Spenderratten beteiligt. Bei 5 Spendern wurde die Diurese fortlaufend registriert.

Durch Kombination und Hydrierung intraduodenal und Volumenbelastung in die vena jugularis erreichte man bei allen 7 Spendertieren eine ADH-Inhibition, allerdings erst durch Zufuhr hoher Flüssigkeitsvolumina (im Mittel 10,5 ml).

a) Vagotomie links

Durchtrennung des linken nervus vagus wurde an einer mit H₂O hydrierten Ratte vorgenommen (Versuch Nr. 4), die - vor Vagotomie ADH inhibiert - in 2 Tests ADA des Jugularvenenblutes nach BCO aufwies.

2 Tests zeigten ADH-Inhibition, einer davon nach zusätzlicher Volumenbelastung durch Haemaccel.

b) Vagotomie rechts

Vagotomie rechts wurde bei 5 Spendertieren durchgeführt.

4 der volumenbelasteten und hydrierten Ratten zeigten keine ADA im Jugularvenenblut nach BCO und Vagotomie rechts.

Nur eine Spenderratte, mit 12,6 ml H₂O hydriert, wies antidiuretische Aktivität im Jugularvenenblut nach BCO auf.

Auch diese Versuche lassen annehmen, daß durch Vagotomie rechts ein kleinerer Teil der vaginalen Volumenafferenzen unterbrochen wird als durch Vagotomie links.

c) Beidseitige Vagotomie

Beidseitige Vagotomie, an 6 hydrierten und volumenbelasteten Spenderratten vorgenommen, zeigte nur bei einem Spender eindeutige ADH-Inhibition in 2 Tests.

3 Spender zeigten bei Zufuhr hoher Flüssigkeitsvolumina antidiuretische Aktivität im Jugularvenenblut nach BCO in 5 Tests (Versuch Nr. 2; 4; 6).

Spender 5 und 46 (Versuch Nr. 1 und 7) zeigten bei jeweils gleichem Hydrierungsstand (14 bzw. 18 ml gegebenes Flüssigkeitsvolumen) sowohl ADA + als auch ADA - nach beidseitiger Vagotomie.

Beidseitige Vagotomie unterbrach bei 3 von 6 Ratten eindeutig die ADH-Inhibition durch Volumenbelastung und Hydrierung.

3 der 5 Spenderratten, deren Diurese registriert wurde, schieden gut aus, offenbar wirkt Volumenbelastung diuresefördernd.

Tabelle 4

Nicht hydrierte Spenderratten

Vers. Nr.	Empfänger + Gewicht	Test	ADA ohne Vagotomie	ADA bei Vagotomie links	ADA bei Vagotomie rechts	ADA bei beiderseitiger Vagotomie	Urin-volumen-defizit in μ l	μ E ADH/ml Plasma	Blutdruck vor Abklemmung	mm Hg Δp
1	Z ₁ 94 240 g	I II III	+				431 2155 182	114 570 48	68 72 75	26 20 15
2	G 12 Spender 12 hat hereditären Diabetes insipidus: Brattleboro' Strain der Long Evans Ratte	I II III	(+)	(+)	(+)	(+)	41 55 82	11 15 22	Alle Tests zeigen sehr flüchtige ADH-Aktivität, evtl. auch die Kontrollproben (Oxytocin ?)	1 6 1

VI Nicht hydrierte Spenderratten (Tabelle 4)

2 Spenderratten erhielten weder Hydrierung noch Volumenbelastung.

Spender 94 zeigte in 2 Tests ADA des Jugularvenenblutes nach BCO. Nach beidseitiger Vagotomie war in einem Test das Jugularvenenblut ebenfalls antidiuretisch.

Das entspricht der auch in den anderen Kollektiven gemachte Beobachtung, daß ohne Hydrierung und Volumenbelastung das Jugularvenenblut nach BCO stets antidiuretisch war - ob ohne Vagotomie, bei einseitiger oder beidseitiger Vagotomie.

Spender 12 hatte einen hereditären Diabetes insipidus. Das Jugularvenenblut zeigte ohne Vagotomie, bei Vagotomie links und bei beidseitiger Vagotomie stets flüchtige antidiuretische Aktivität. Auch die Kontrollproben bewirkten flüchtige antidiuretische Erfolge bei der Empfängerratte.

VII Der Blutdruck der Spenderratten

Der mittlere arterielle Blutdruck wurde bei 17 Spenderratten fortlaufend registriert. In Tabelle 1 und 2 werden der Ausgangsdruck vor jeder Abklemmung, der höchste Druck während der Abklemmung und die Differenz Δp zwischen beiden Drücken angegeben. Der Ausgangsdruck betrug im Mittel 96 mmHg (Gesamtschwankung 60-120 mmHg).

Die Abklemmung der aa. carotides communes der Ratte führte zu einer Erhöhung des arteriellen Mitteldruckes um im Mittel 38,5 mmHg (Gesamtschwankung 10-80 mmHg).

Unmittelbar nach der Abklemmung steigt der Blutdruck kräftig an, doch wurde das erhöhte Niveau meist nicht über die volle Dauer der Abklemmphase gehalten. Es bestand aber auch am Ende der Abklemmperiode noch eine pressorische Wirkung der Blutdruckrezeptoren, wie der Blutdruckabfall beim Lösen der Klemmen zeigt (siehe auch Flemming et al., 1973).

Nach einseitiger Vagotomie wurde keine Erhöhung des arteriellen Mitteldrucks beobachtet (Mittelwert 94 mm Hg, Gesamtschwankung 70-116 mm Hg). Die Druckantwort während BCO war nach einseitiger Vagotomie etwas größer als beim intakten Tier; Δp betrug im Mittel 43 mm Hg (Gesamtschwankung 24-90 mm Hg).

Die Druckdifferenz war bei der ersten Abklemmung kurz nach der Vagotomie meist am höchsten (im Mittel 48 mmHg).

Der Ausgangsdruck nach beidseitiger Vagotomie betrug 102 mmHg im Mittel (Gesamtschwankung 60-140 mmHg), war also leicht erhöht.

Die Druckantwort während der BCO war nach beidseitiger Vagotomie ebenfalls leicht erhöht ($\Delta p = 42$ mmHg im Mittel; Gesamtschwankung 20-80 mmHg).

Kurz nach der beidseitigen Vagotomie war die Druckantwort auf Carotisabklemmung am höchsten (im Mittel 50 mmHg).

In 3 Versuchen, in denen beide Vagusnerven auf einmal durchtrennt wurden, betrug die Druckantwort im Mittel sogar 57 mmHg während der ersten Abklemmung.

Beidseitige Vagotomie erniedrigte den Blutdruck kurzzeitig um ca 40 mmHg.

VIII Die antidiuretische Aktivität des Jugularvenenplasmas nach BCO.

Die antidiuretische Aktivität, wenn vorhanden, des Jugularvenenblutes war, wie man aus den Tabellen entnimmt, sehr unterschiedlich und war mit keinem physiologischen Parameter (Hydrationszustand, Größe der Volumenbelastung) zu korrelieren. Das lag wohl an der Willkür des gewählten Zeitpunktes der Blutentnahme nach der Carotisabklemmung (10 min.), denn die ADH-Ausschüttung wird sich wahrscheinlich nicht gleichmäßig über den Zeitraum der Abklemmung erstrecken (Diskontinuierlicher Sekretionsmodus: Aziz, 1969).

Eine Beziehung zwischen Höhe der Druckantwort und antidiuretischer Aktivität nach Carotisabklemmung war ebenfalls nicht vorhanden.

Diskussion

I Die Natur des Jugularisfaktors

Die vorliegenden Versuche zeigten, daß nach beidseitiger Carotisabklemmung im Jugularvenenblut der nicht hydrierten Ratte stets eine Substanz mit hoher antidiuretischer Aktivität erscheint. In die vena cava einer hydrierten Empfängerratte injiziert, erzeugten 0,5 ml dieses Jugularvenenblutes eine Antidiurese, die sich mit Einzeldosen von exogenem ADH quantifizieren ließ (nach Aziz, 1973). Das Blut von "Spender"ratten, die mit H₂O intraduodenal hydriert oder mit Blut, Haemaccel oder physiol. Kochsalzlösung genügend hoch volumenbelastet waren, hatte bei Carotisabklemmung keine antidiuretische Aktivität mehr. Cort et al. fanden im Jugularvenenblut von Katzen nach beidseitiger Carotisabklemmung eine Substanz, die sie als hitzestabiles, in Trichloressigsäure lösliches Peptid identifizierten, der sie jedoch nur saluretische Aktivität beim der Abklemmung unterworfenen Tier zuschrieben (1968). Cort und Lichardus (1963) testeten Jugularvenenblut der narkotisierten Katze nach Abklemmung der Carotiden an alkoholnarkotisierten Ratten und fanden entweder Antidiuresen oder Diuresen und Natriuresen bei der Empfängerratte. Es wurden 1 ml Plasma für den Test verwandt. Cort schloß daraus, daß der Jugularisfaktor nicht ADH sein kann. Dem muß man entgegenhalten, daß

1 ml Plasma bei der Ratte zu beträchtlichen Diuresen und Natriuresen führen kann, wenn das injizierte Volumen nicht -wie in der vorliegenden Arbeit- wieder abgezogen wird. Zum anderen kann man annehmen, daß ein Teil der Spenderkatzen hydriert war und somit die antidiuretische Aktivität des Jugularvenenplasmas nach Carotisabklemmung unterdrückt war, wie es in der vorliegenden Arbeit nach Hydrierung der Spenderratten beobachtet wurde. Aziz wies eine mäßige saluretische Aktivität des Jugularvenenblutes der nicht hydrierten Ratte nach Carotisabklemmung nach und zeigte, daß das Auftreten des antidiuretisch-saluretischen Prinzips durch Hydrierung gehemmt wird (1973). Da Einzeldosen von exogenem ADH und durch kurzdauernde Hämorrhagie freigesetztes endogenes ADH saluretische Eigenschaften bei der hydrierten Ratte aufweist (Aziz, 1973), läßt sich die nach Carotisabklemmung beobachtete Salurese (Cort et al., 1968; Perlmutter, 1968; Flemming et al., 1971) auf die Ausschüttung von endogenem ADH zurückführen. Auch Clark et al. (1967) prüften das Jugularvenenblut von narkotisierten Katzen auf antidiuretische und milchaustreibende Aktivität. Sie fanden, daß während der Carotisocclusion ADH freigesetzt wird, jedoch kein Oxytocin. Nach Durchtrennung des Carotissinusnerves wurde kein ADH mehr nach Carotisabklemmung freigesetzt. Man kann also annehmen, daß der in den vorliegenden Versuchen auftretende Jugularisfaktor ADH ist, da

I sich Form und Dauer der antidiuretischen Antwort der "Empfänger"ratte mit entsprechenden Dosen exogenen ADH's vergleichen lassen.

II die antidiuretische Aktivität des Jugularvenenblutes durch Hydrierung der Spenderratte unterdrückt wird.

III der Effekt des Testblutes auf die Diurese des Spendertieres praktisch nur die Ausscheidung von Wasser (Freiwasserclearance) betrifft - ein typischer ADH-Effekt.

IV die antidiuretische Substanz, die bei Hämorrhagien (von Barorezeptoren registrierter Blutdruckfall !) in die Blutbahn gerät, einwandfrei als ADH identifiziert wurde (Weinstein et al., 1960).

II Volumenregulation durch ADH

Ein Spenderkollektiv erhielt Leitungswasser intraduodenal; im Mittel 3 % des Körpergewichtes. Sektionen nach den Versuchen zeigten eine vollständige Resorption des Wassers aus dem Intestinaltrakt.

Zum einen strömen nach der Wasserinfusion Elektrolyte ins Duodenum (Ganong: Physiologie, 1972; S. 439). Das Blutplasma wird hypoosmolar. Die Unterdrückung der antidiuretischen Aktivität nach Carotisabklemmung kann als inhibitorische Wirkung des hypoosmolaren Blutplasmas über die Osmorezeptoren (Verney, 1947) der Leber (Haberich et al., 1969) und des Hypothalamus (Eggena et al., 1970) auf eine gemeinsame prähypophysäre Schaltstelle aufgefaßt werden.

Zum anderen stellt die darauf folgende Wasserresorption aus dem Darmlumen eine nicht unbeachtliche Volumenbelastung des extrazellulären

Raumes dar, da das erhaltene Wasser nur in einigen Fällen unter dem Versuch wieder ausgeschieden wurde.

Die Hydrierung der Spenderratte kann von Volumenrezeptoren des Kreislaufes (Gauer und Henry, 1963) bzw. des extrazellulären Raumes (Pearce und Sonnenberg, 1962) registriert werden, deren Afferenzen die ADH-Ausschüttung hemmen. Die durch Blut, Haemaccel oder 0,9 %ige NaCl-Lösung bedingte ADH-Inhibition kann dagegen nur von Volumenrezeptoren ausgehen. Welche Hinweise für eine derartige Funktion von Volumenrezeptoren gibt es?

Cort und Lichardus nannten die Volumenkontrolle einen mehr oder weniger spekulativen Zweig der Medizin und betonten, daß das Volumen des Extrazellulär-raumes eine direkte Funktion seines totalen Na-Gehaltes ist (Cort und Lichardus: The nature of the renal response; 1963). Cort formulierte für die Volumenkontrolle ein afferentes Signalmuster, das vom Dienzephalon verarbeitet wird (Cort: Electrolytes, fluid dynamics and the nervous system; 1965). Es gebe keinen einzelnen Volumenrezeptor, sondern solche Rezeptoren lägen entlang der großen Arterien im zentralen Gefäßbett und direkt im Herzen. Diese Volumenrezeptoren sollen auf Druckänderungen reagieren und afferente Signale ins Dienzephalon senden.

Viel spricht dafür, daß eine Efferenz der Volumenregulation am Sekretionsmechanismus des Antidiuretischen Hormons angreift.

Es kann wohl als gesichert gelten, daß Dehnung des

linken Vorhofes des Herzens eine Diurese erzeugt (Henry, Gauer und Reeves, 1956; Ledsome et al., 1961; Lydtin et al., 1964 Kinney et al., 1972)

Ob ADH für die Diureseantwort auf Vorhofdehnung verantwortlich ist, wurde von mehreren Autoren untersucht. Baisset et al. (1968), Johnson et al. (1969) sowie Brennan et al. (1971) erhöhten die Wandspannung des linken Vorhofs bei narkotisierten Hunden und fanden einen signifikant erniedrigten ADH-Plasmaspiegel.

Erhöhung des rechten Vorhofdruckes änderten den ADH-Plasmaspiegel nicht (Brennan et al., 1971). Kinney et al. (1972) konnten am Hund die durch Vorhofdehnung erzeugte Wasserdiurese durch distale Tubulusblockade in der Niere mittels Diuretica verhindern. Sie schlossen daraus, daß Dehnung des linken Vorhofes und das Diuretikum den gleichen Wirkungsort, nämlich den Wirkungsort des antidiuretischen Hormons haben.

Ob allerdings umgekehrt die ADH-Sekretion nach Abfall der Vorhofwandspannung ansteigt, ist nicht so schlüssig.

Goetz et al. (1970) konnten eine Erhöhung des Plasma ADH's nach Absinken des transmuralen Vorhofdruckes beim Hund nicht bestätigen. Möglicherweise jedoch lagen die Dehnungsrezeptoren außerhalb der von den Autoren zur Druckerzeugung konstruierten Perikardtasche, die nur den Vorhof einschloß.

Claybaugh und Share (1973) fanden nämlich einen signifikanten Anstieg des Plasma-ADH's nach progressivem Abfall des linken Vorhofdruckes durch Hämorrhagie bei Hunden.

Wie dem auch sei, zeigen zahlreiche Untersuchungen, daß geringe, den arteriellen Blutdruck nicht senkende Hypovolämien den ADH-Plasmaspiegel graduell erhöhen (Share, 1968; Szczepanska-Sadowska, 1973), wobei wiederum die Volumenrezeptoren im Niederdrucksystem hierfür verantwortlich sein sollen. Außer Volumenrezeptoren gibt es die Barorezeptoren, die für die ADH-Ausschüttung bei Blutdruckabfall verantwortlich sind. Im Falle der Carotissinus-Barorezeptoren gibt es hierfür zahlreiche Beweise (Lemaire et al., 1962; Chien et al., 1962; Mazer et al., 1962; Share et al., 1962; Perlmutt, 1963; Clark et al., 1967).

Drei Afferenzen stehen also in der vorliegenden Arbeit zur Untersuchung:

Osmo-, Volumen-, und Barorezeptoren, wobei der Testreiz (Carotisabklemmung) stets excitatorisch auf den ADH-Mechanismus einwirkt und über die Barorezeptoren zum Einsatz gebracht wird. Es wurde gezeigt (Aziz, 1973) und hier in einer größeren Versuchsreihe bestätigt, daß die vom Carotissinus initiierten excitatorischen Impulse durch hypoosmolare sowie isoosmolare Volumenbelastung gehemmt werden. Das zeigt, daß Volumen allein bereits für die Inhibition ausreicht, obwohl man den Eindruck hat, daß gleich-

große Volumina wirksamer sind, wenn sie hypoosmolar sind, besonders, wenn man berücksichtigt, daß das Wasser

1. verzögert in den Kreislauf gelangt und
2. einen sehr viel größeren Verteilungsraum hat.

Es stellt sich hiernach die Frage nach der Wertigkeit der einzelnen Afferenzen zum ADH-Sekretionsmechanismus und die Frage ihrer tonischen Innervation.

Share (1968) nimmt tonische inhibitorische Einflüsse der Volumenrezeptoren des Thorax an, weil er erst nach Vagotomie eine Erhöhung des ADH-Plasmaspiegels nach Carotisabklemmung beim Hund erhielt. Das konnte an der normal hydrierten Ratte nicht bestätigt werden. Vielmehr mußte erst durch Hydrierung eine Hemmwirkung nachgewiesen werden, ehe man, etwa durch Vagotomie, solche Afferenzen nachweisen konnte. Clark et al. (1967) zeigten, daß die ADH-Plasma-Erhöhung nach Hämorrhagie sowohl durch cervicale Vagotomie als auch durch beidseitige Durchtrennung der Carotissinusnerven reduziert werden konnte. Sie schrieben dem nervus vagus größere Bedeutung zu.

In Experimenten von Gilmore (1968) wurde die Diureseantwort auf Plasmaexpansion durch Dextran nicht nur durch Vagotomie sondern auch durch beidseitige Carotissinusdenervation abgeschwächt. Auch Gauer wies auf Experimente hin, in denen die Diureseantwort auf Bluttransfusion erst durch

cervicale Vagotomie und Durchtrennung beider Carotissinusnerven unterdrückt werden konnte (Circulatory base of fluid volume control, 1963).

Um die ADH-freisetzenden Carotissinusafferenzen zu "überspielen", wurden bei den Volumenbelastungsversuchen in der vorliegenden Arbeit im Mittel 4,7 ml Blut, Haemaccel oder physiologische Kochsalzlösung benötigt; das entspricht etwa 30 % des Blutvolumens der Ratte. Bei den Hydrierungsversuchen (Osmotischer und Volumenreiz) waren etwa 2-3 % des Körpergewichtes der Spenderratten zur ADH-Inhibition notwendig.

III Vagotomie

Links- oder rechtsseitige Vagotomie hob in den vorliegenden Versuchen die ADH-Inhibition durch Hydrierung nicht vollständig auf. Zur Unterdrückung der antidiuretischen Aktivität des Jugularvenenblutes wurde allerdings unter Vagotomie mehr intraduodenal gegebenes Wasser benötigt, als beim intakten Tier, im Mittel 9,5 ml retiniertes Wasser bei Vagotomie links und 8 ml retiniertes Wasser bei Vagotomie rechts. Offenbar werden schon durch die einseitige Vagotomie ADH-inhibierende Rezeptoren ausgeschaltet, wobei dem linken Vagus möglicherweise mehr Bedeutung zukommt als dem rechten.

Welcher Art diese Rezeptoren sind ließ sich im Versuchsaufbau nicht entscheiden. Zum einen kommen

vagale Osmorezeptoren in Frage. So wiesen Haberich et al. (1969) nach, daß eine durch Hypoosmolarität im Portalkreislauf erzeugte Diurese nach Durchtrennung der Leberäste des nervus vagus an der wachen Ratte ausbleibt. Zum anderen sind die thorakalen Volumenrezeptoren, vor allem linksatriale Dehnungsrezeptoren zu diskutieren.

Nach beidseitiger cervicaler Vagotomie wies die Hälfte der hydrierten Spenderratten wieder ADA im Jugularvenenblut nach BCO auf. Die antidiuretische Aktivität konnte durch weitere Hydrierung nicht unterdrückt werden. Dieses Ergebnis macht eine Ausschaltung von Osmorezeptoren und Volumenafferenzen durch beidseitige Vagotomie wahrscheinlich. Unterdrückung der ADH-Sekretion wurde bei der Hälfte der hydrierten Ratten aufrechterhalten. Auffällig war, daß die beidseitig vagotomierten Ratten in allen Tests entweder nur ADH-Inhibition oder nur ADH-Ausschüttung zeigten. Die ADH-inhibierten Spenderratten hatten im Mittel die gleiche Wassermenge (8 ml) retiniert wie die Spender mit ADA im Jugularvenenblut nach BCO.

Es muß angenommen werden, daß sehr potente inhibitorische Impulse von anderen, mehr zentral gelegenen Rezeptoren ausgehen können, in diesem Falle von den hypothalamischen Osmorezeptoren.

Ein- und beidseitige Vagotomie bei isotonischer Volumenbelastung sollten die Rolle des nervus vagus bei der Volumenregulation näher klären.

Jarisch und Zottermann (1948), Schaefer (1950) und Paintal (1953, 1955) fanden übereinstimmend vagale Afferenzen im Herzvorhof und den intrapericardialen Anteilen der großen Venen, die sie als Druckrezeptoren interpretierten. Gauer berichtet von Experimenten an Hunden, in denen die Diureseantwort auf Vorhofdehnung durch Vaguskühlung in Höhe von Cg verhindert werden konnte (Circulatory base of fluid volume control, 1963).

Die Erhöhung des ADH-Plasmaspiegels nach Hämorrhagie konnten Clark et al. durch beidseitige cervicale Vagotomie bei narkotisierten Katzen reduzieren (1967). Share (1968) und Saito et al. (1969) beobachteten an Hunden bei Hämorrhagie und cervicaler Vagotomie immer noch einen Anstieg des Plasma-ADH-Spiegels, der jedoch verzögert war gegenüber einer Hämorrhagie ohne Vagusdurchtrennung.

In den Versuchen von Szczepanska (1972) wurde eine nur vorübergehende ADH-Plasma-Erhöhung nach Blutvolumenverlust um 15 % festgestellt, wenn der linke Vagus durchtrennt war. Bei Blutvolumenerhöhungen um 15 % fiel die ADH-Plasmakonzentration nach Vagotomie links nicht ab, wie es nach Hypervolämie ohne Vagotomie zu erwarten wäre.

In 9 von 12 Tests war das Jugularvenenblut bei der mit Blut oder Haemaccel i.j. volumenbelasteten Spenderratte nach Vagotomie links antidiuretisch. Bei chronischer Vagotomie links war die

ADA nicht in allen Tests vorhanden, vermutlich lag eine irgendwie geartete Kompensation vor.

Vagotomie rechts hob die ADH-Inhibition durch Volumenbelastung nicht eindeutig auf, allerdings war die Zahl der Versuche auch gering.

Bei beidseitiger Vagotomie wiesen 16 von 23 volumenbelasteten Spenderratten stets antidiuretische Aktivität im Jugularvenenblut nach BCO auf.

In den vorliegenden Versuchen ließen sich also die Volumenafferenzen der ADH-Regulation durch cervicale Vagotomie zumindest teilweise unterbrechen.

Die Experimente mit hydrierten und volumenbelasteten Tieren bestätigten ebenfalls die Rolle vagaler Volumenafferenzen. Während Vagotomie rechts die ADH-Inhibition durch Hydrierung und Volumenbelastung nicht aufheben konnte, wiesen 3 von 6 Ratten nach beidseitiger cervicaler Vagotomie ADA im Jugularvenenblut nach BCO auf.

Da es zu keiner vollständigen Aufhebung der Inhibition kommt, müssen weitere, durch cervicale Vagotomie nicht erfaßte Volumenafferenzen der ADH-Regulation angenommen werden. Das geht auch aus den obigen Angaben aus der Literatur hervor. Der Erfolg der BCO stellt sich demnach als Resultante zahlreicher inhibitorischer Afferenzen dar, deren Lokalisation teilweise unbekannt ist. Über die Wertigkeit der verschiedenartigen Afferenzen kann die

Arbeit keine Auskunft geben. Über die anteilmäßige inhibitorische Wirksamkeit der Osmo- und Volumenrezeptoren, beispielsweise, ließe sich erst entscheiden, wenn "hypoosmolämische", jedoch nicht hypervolämische Ratten getestet werden. Jedenfalls war die Vagotomie ebenso wirksam bei hypo- wie bei isoosmotischer Volumenbelastung, wobei die inhibitorische Wirksamkeit eher additiv war. Hinsichtlich der BCO als ADH-excitatorischer Reiz könnte man auf die Idee kommen, daß Barorezeptoren den Volumenrezeptoren bezüglich der ADH-Sekretion unterlegen seien, weil erstere sich durch letztere so leicht unterdrücken lassen.

Das braucht aber nicht der Fall zu sein und wäre auch unsinnig. Die BCO senkt zwar am Ort der Carotissinus-Barorezeptoren den Druck. Die Wirkung auf den übrigen Kreislauf ist jedoch eine entgegengesetzte (s.unten).

IV Blutdruck

Die Erhöhung des mittleren Aortendruckes während Carotisabklemmung erklärt sich durch sympathicotone Vasokonstriktion in Skelettmuskel, Eingeweide und Niere, unterstützt durch autoregulatorische Vasokonstriktion in Eingeweiden und Niere und Erhöhung der Herzkontraktionskraft (Bond et al., 1969). Castenfors et al. (1972) fanden die Druckantwort auf BCO nach beidseitiger cervicaler Vagotomie bei Sprague Dawley Ratten erhöht; Cort (Electrolytes, fluid dynamics an the nervous system, 1965) berichtet, daß die Druckantwort auf BCO

bei Katzen nach cervicalen Vagotomie um den Faktor 2 erhöht sei. Er führt dies darauf zurück, daß das Barorezeptor-Inhibitor-Signalmuster vom Thorax sowie die vagotone Herzverlangsamung unterbrochen seien.

In der vorliegenden Arbeit war die Druckantwort in der ersten Abklemmung nach einseitiger und darauf folgender beidseitiger Vagotomie signifikant erhöht.

Wurden beiden Vagi auf einmal durchtrennt, so stieg die mittlere Druckantwort während der ersten Abklemmung kurz nach Vagotomie von im Mittel 38,5 mmHg auf 57 mmHg an.

Die Erhöhung der Druckantwort war jedoch in den der ersten Abklemmung folgenden Abklemmungen (nach ca. 15 min.) schon vermindert.

V Diabetes insipidus

Eine Spenderratte hatten einen hereditären diabetes insipidus. Das Jugularvenenblut zeigte ohne Vagotomie, bei Vagotomie links und bei beidseitiger Vagotomie stets flüchtige antidiuretische Aktivität. Auch die Kontrollproben zeigten flüchtige antidiuretische Effekte bei der Empfängerratte. Möglicherweise handelt es sich um die antidiuretische Wirkung von nach Carotisabklemmung ausgeschüttetem Oxytocin, das 1 % der antidiuretischen Wirkung des ADH aufweisen soll (Berde et al., 1964; Brazeau, 1966).

Zusammenfassung

1. 190-270 g schwere Wistarratten werden in Nembutalnarkose operativ auf eine beidseitige Abklemmung der Aa. carotides communes vorbereitet (Spendertiere). Eine vena jugularis externa wird mit einem kopfwärts gerichteten Katheter versehen.

Die Diurese wacher hydrierter Ratten (Empfängertiere) wird fortlaufend registriert. Blutproben (0,5 ml) werden aus der Jugularis vor und nach 10-minütiger Abklemmung beider Carotiden des Spenders entnommen und im Austauschverfahren dem Empfänger in die vena cava caudalis appliziert.

2. Bei nichthydrierten Ratten läßt sich auf diese Weise erhebliche antidiuretische Aktivität im Jugularvenenblut nach Carotisabklemmung nachweisen. In Kontrollblutproben sind unter diesen Bedingungen kaum solche Aktivitäten nachzuweisen.

3. Das Blut von Tieren, die mit intraduodenal verabreichtem Wasser hydriert wurden, hat bei Carotisabklemmung keine antidiuretische Aktivität, wenn das verabreichte Wasser retiniert wird.

4. Diese Unterdrückung der antidiuretischen Aktivität des Jugularvenenblutes durch Hydrierung ließ sich durch einseitige cervicale Vagotomie des Spenders nicht aufheben.

5. Nach beidseitiger Vagotomie war das Jugularvenenblut nach Carotisabklemmung bei der Hälfte der hydrierten Spender-tiere wieder antidiuretisch.

6. Das Blut von Tieren, deren Extra-zellulärraum durch eine intravenöse Gabe von isotonen Flüssigkeiten um etwa 30 % des Blutvolumens erhöht wurde, hat bei Carotisabklemmung keine antidiuretische Aktivität,

7. Nach cervicalen Vagotomie links wiesen 5 von 7 Spenderratten wieder antidiuretische Aktivität im Jugularvenenblut auf, die sich durch weitere Volumenbelastung nicht unterdrücken ließ.

8. Nach beidseitiger cervicalen Vagotomie wiesen 16 von 23 volumenbelasteten Spendertieren antidiuretische Aktivität im Jugularvenenblut nach Carotisabklemmung auf.

9. Die Ergebnisse zeigen, daß durch beidseitige cervicale Vagotomie Volumenafferenzen und evtl. Afferenzen von Osmorezeptoren unterbrochen werden, die eine durch den Carotissinusreflex vermittelte ADH-Sekretion hemmen. Da dieser Nachweis nicht immer gelingt, müssen andere, evtl. im ZNS gelegene volumensensitive Rezeptoren angenommen werden.

Abbildung 1:

Operationssitus der Spenderratte.

Nach Greene: Anatomy of the rat(1935).

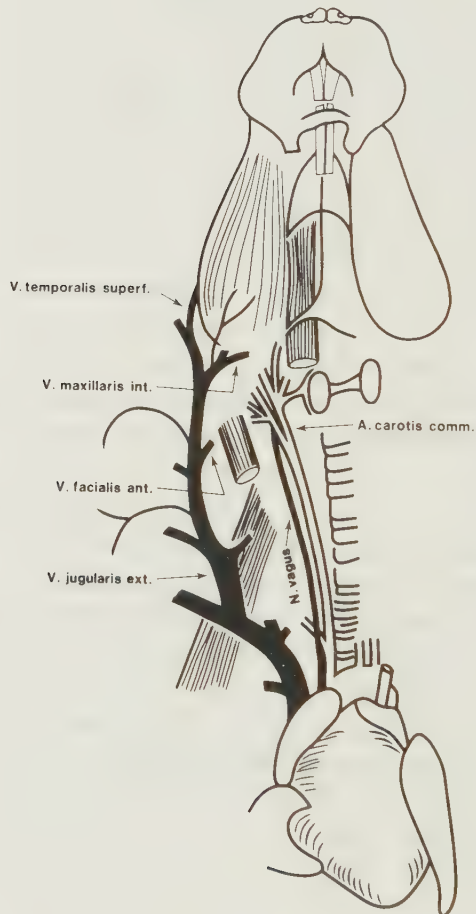


Abbildung 2:

Verlauf der vena jugularis externa. Der sinus transversus mündet bei der Ratte in die vena maxillaris interna. Daher erhält man durch den Jugulariskatheter venöses Blut aus dem Zentralnervensystem.

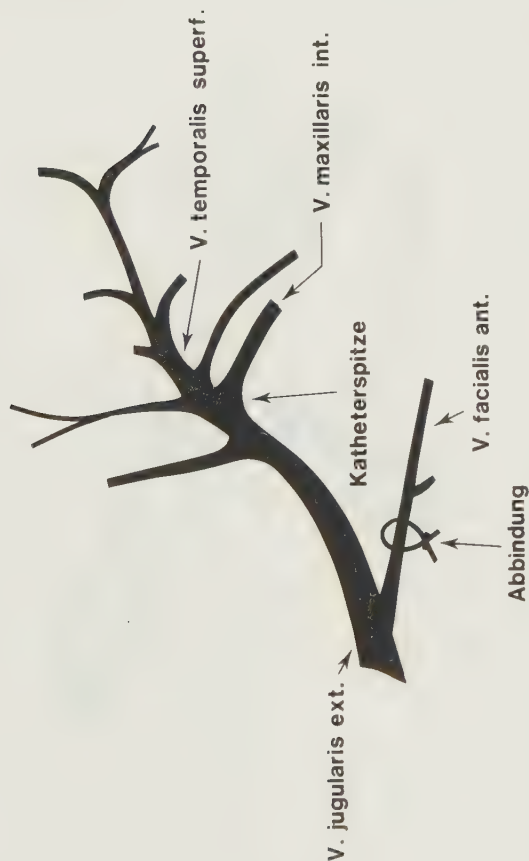


Abbildung 3 :

Abklemmung der arteria carotis communis der
Spenderratte

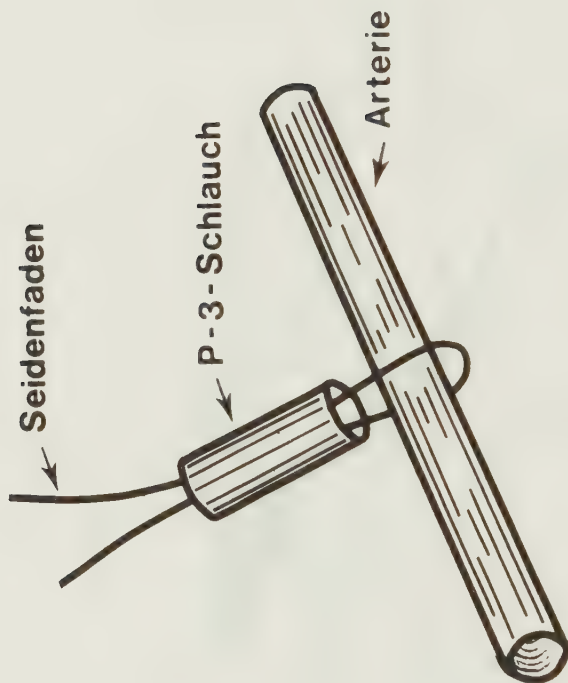


Abbildung 4 :
Versuchsaufbau

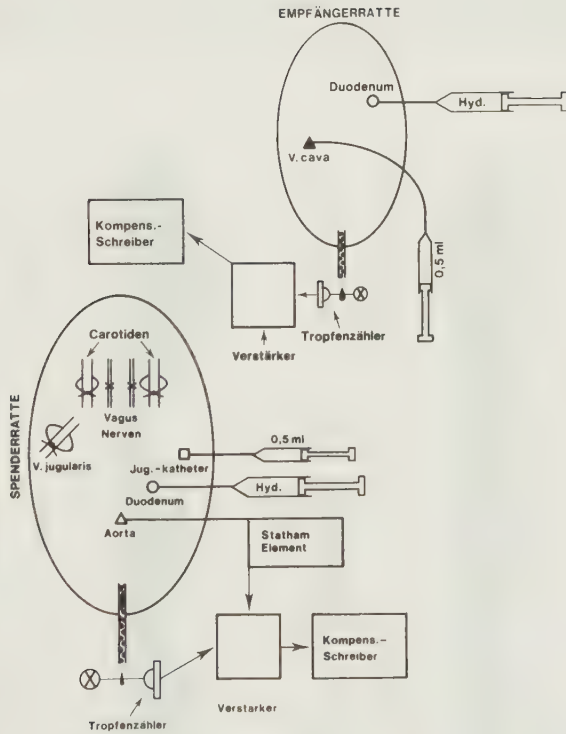


Abbildung 5:

Versuchsablauf; Versuch Nr. 12 (siehe Tabelle Nr. 1):
Die Diuresen von Empfänger (1) und Spender (2) werden parallel registriert. Der Spender wird mit 9 ml H_2O/h hydriert. Das Jugularvenenblut des hydrierten Spenders enthält kein ADH (Test I und II). Auch nach Vagotomie links wird die Empfängerdiurese durch i.v. Gabe von Jugularvenenblut des Spenders nicht gestoppt (Test III und IV). Erst nach beidseitiger Vagotomie des Spenders läßt sich in seinem Jugularvenenblut ADH nachweisen (Test V, VI, VII). Die Kontrollen weisen kein ADH auf.

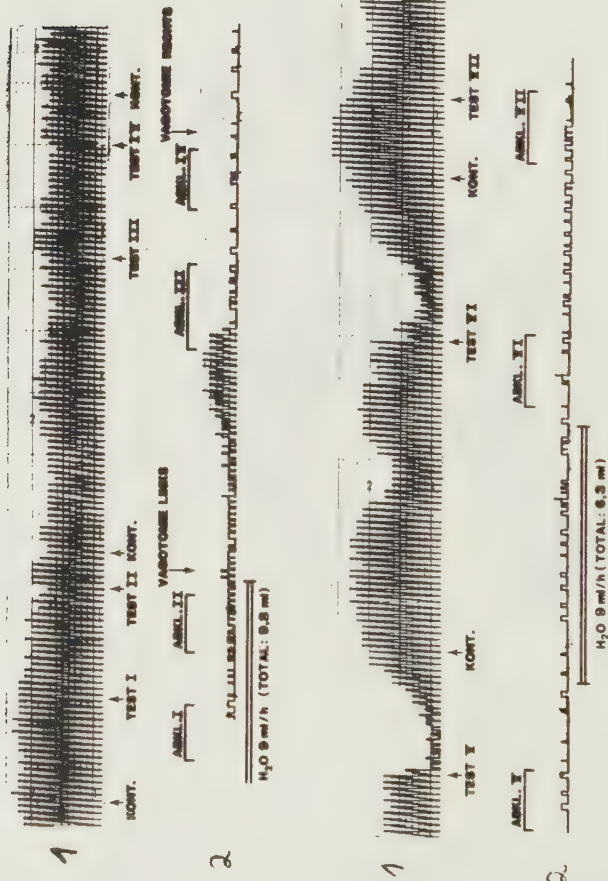


Abbildung 6a:

Kollektiv der hydrierten Spendertiere

Histogramm:

Häufigkeitsverteilung der positiven und negativen Tests nach erfolgter Hydrierung.

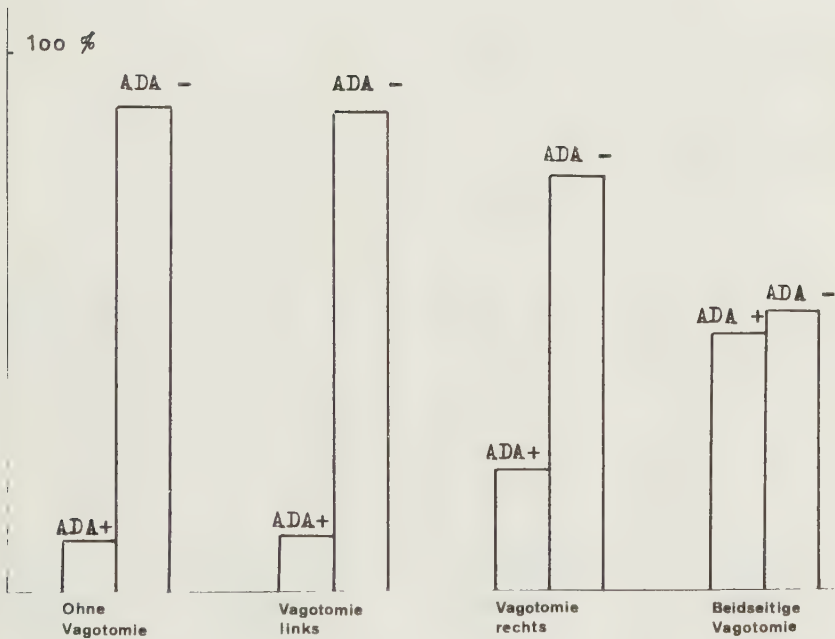


Abbildung 6b:

Kollektiv der hydrierten Spendertiere

Histogramm:

Häufigkeitsverteilung der Spender, bei denen die Tests nach Hydrierung stets + bzw. unterdrückbar (-) waren.

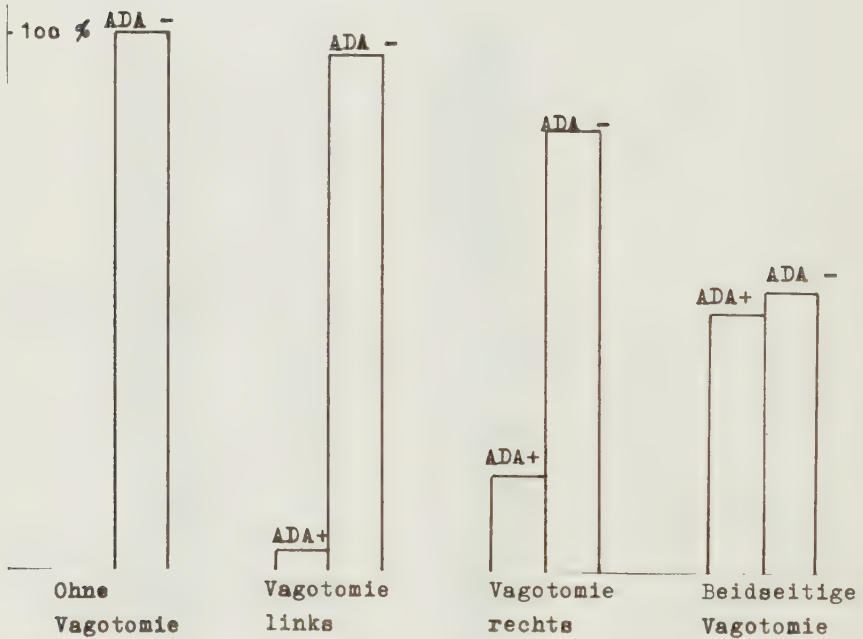


Abbildung 7a:

Kollektiv der volumenbelasteten Spendertiere

Histogramm:

Häufigkeitsverteilung der positiven und negativen
Tests nach erfolgter Volumenbelastung.

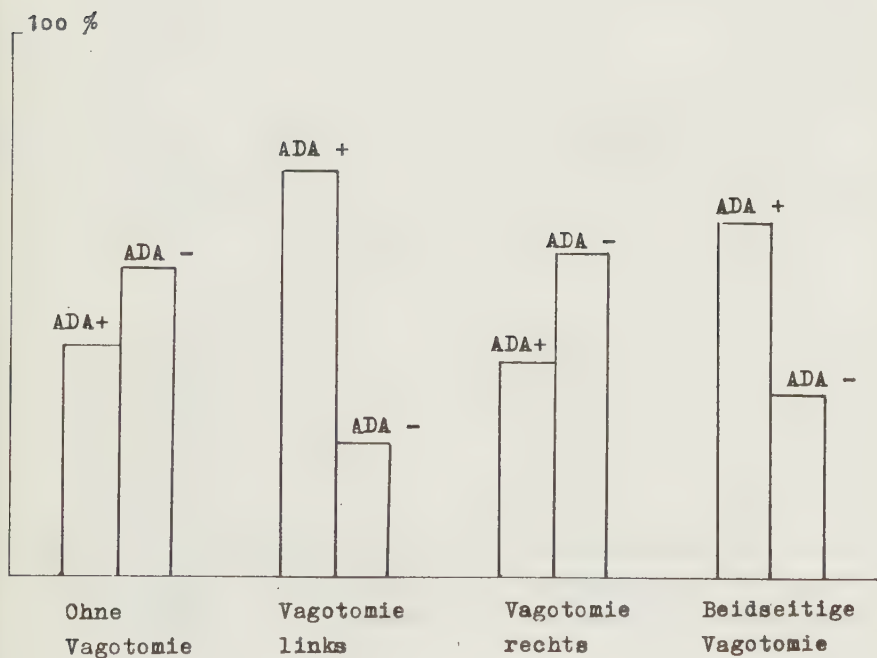


Abbildung 7b :

Häufigkeitsverteilung der Spender, bei denen die ADA (antidiuretische Antwort) des Jugularvenenblutes nach Volumenbelastung stets + bzw. unterdrückbar (-) war.



Literaturverzeichnis

Aziz, C., Haberich, F.J., Nowacki, P.E.:
Technik der Dauerkatheterisierung der V.
portae und V. cava caudalis an der wachen
Ratte.

Naturwissenschaften 51,557 (1964)

Aziz, O.: Nachweis des diskontinuierlichen
Sekretionsmodus von ADH,

Pflügers Archiv 307, R 78 (1969)

Aziz, O: Über die antidiuretische und salu-
retische Aktivität des Jugularvenenblutes
narkotisierter Ratten bei einer beidseitigen
Abklemmung der A. carotis communis.

Res. exp. Med. 160, 136-151 (1973)

Baisset, A; Montastruc, P.: La diurese par
distension de l'oreillette gauche du par
respiration en pression negative.

Pathologie et biologie, Paris, Nr. 16;

805-812, (1968)

Berde, B.; Cerletti, A.: Medizinische und
biologische Aspekte von pharmakologischen
Arbeiten mit synthetischen Peptiden vom
neurohypophysären Typus. Klin. Wschr. 42,
1159 (1964)

Bond, R.F.; Green, H.D.: Cardiac output
redistribution during bilateral common
carotid occlusion. Amer. J. Physiol.

216, 393-603 (1969)

Brazeau, P.: Agents affecting the renal conservation of water. In: The pharmacological basis of therapeutics, 3. Aufl., hsg. von Goodman, L.S.; Gilman, A.; MacMillan, New York 1966

Brennan, L.A.; Malvin, R.L.; Jochim, K.F.; Roberts, D.E.: Influence of right and left atrial receptors on Plasma concentrations of ADH and renin.
Am.J. Physiol. 200, 273-277 (1961)

Castenfors, J.; Sjöstrand, T.: Circulatory control via vagal afferents. I. Adjustment of heart rate to variations of blood volume in the rat.
Acta physiol.scand. 84, 347-354 (1972)

Chien, S.; Peric, B.; Usami, S.; Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 111, 193 (1962)

Clark, B.J.; Silva, M.R. e : An afferent pathway for the selective release of vasopressin in response to carotid occlusion and haemorrhage in the cat. J. Physiol. (London) 191, 529-542, (1967)

Cort, J.H.; Lichardus, B.: The nature of the renal response to the carotid sinus pressor reflex.
Hormones and the Kidney, Academic Press London 1963

Cort, J.H.: Electrolytes, fluid dynamics, and the nervous system. Prague, Czech. Acad. of sciences 1965

Cort, J.H.; Dousa, T.; Pliska, V.; Liehardus, P.; Safarova, J.; Vranesic, J.; Rudinger, J.: Saluretic activity of blood during carotid occlusion in the cat. *Am. J. Physiol.* 215, 921-926 (1968)

Eggens, P.; Thorn, N.A.: Vasopressin release from the rat supraoptico-neurohypophysial system in vitro in response to hypertonicity and acetylcholin. *Acta Endocrinol.* 65, 442-452 (1970)

Flemming, B.; Honig, A.; Poetzschke, B.; Rauhut, U.; Roloff, D.; Roth, W.; Schulze, C.: Der Einfluß langzeitiger hypoxischer Perfusion des Karotissinus narkotisierter Katzen auf die renale Natrium- und Wasserausscheidung. *Acta biol. med. ger.* 27, 723-728 (1971)

Flemming, B.; Honig, A.; Pötzschke, B.; Rauhut, U.; Roloff, D.; Schulze, Ch.: Renale Natriumausscheidung bei Karotisverschluß vor und nach Ausschalten der Karotischemorezeptoren. *Acta biol. med. germ.* 30, 85-93 (1973)

Ganong, W.F.: *Medizinische Physiologie*, S. 215; S. 439; Springer-Verlag 1972

Gauer, O.H.; Henry, J.P.: Circulatory base of fluid volume control. *Physiol. Rev.* 43, 423 (1963)

Gauer, O.H.; Tata, P.S.: Vasopressin studies in the rat.

II. The amount of water reabsorbed by a rat kidney after a single i.v. injection of vaso-

pressin: the vasopressin-water-equivalent.

Pflügers Archiv ges. Physiol. 290, 286 (1966)

IV. The vasopressin-water-equivalent and vasopressin clearance by the kidney.

Pflügers Arch. ges. Physiol. 298, 241 (1968)

Gilmore, J.P.: Contribution of cardiac nerves to the control of body salt and water. Fed. Proc. 27, 1156-1159 (1968)

Ginsburg, M.; Brown, L.: Effects of anaesthetics and haemorrhage on the release of neurohypophyseal antidiuretic hormone. British J. Pharmacol. 11, 236 (1956)

Goetz, K.L.; Hermreck, A.S.; Slick, G.L.; Starke, H.S.: Atrial receptors and renal function in conscious dogs. Am. J. Physiol. 219, 1417-1423 (1970)

Greene, E.C.: Anatomy of the rat

Philadelphia 1935

(Transactions of the American Philos. Soc. N.S. 27.)

Haberich, F.J.; Aziz, O.; Nowacki, P.E.; Ohm, W.:

Zur Spezifität der Osmorezeptoren in der Leber.

Pflügers Archiv 313, 289-299 (1969)

Haberich, F.J.; Dennhardt, R.; Ohm, W.: Die Ausschaltung der Leberäste des n. vagus an der wachen Ratte und ihr Einfluß auf die hepatogene Diurese.

Pflügers Archiv 307, R 80 (1969)

Heller, H.; Smirk, F.H.: Studie concerning the alimentary absorption of water and tissue hydration in relation to diuresis. J. Physiol. (London) 76, 1 (1932)

Heller, J.: The physiology of the antidiuretic hormone.

IV. The effect of certain anaesthetics on the antidiuretic activity of the rat blood plasma. Physiol. Bohemoslowenica 9, 283 (1960)

Henry, J.P.; Gauer, O.H.; Reeves, J.L.: Evidence of the atrial location of receptors influencing urine flow.

Circulation Res. 4,91 (1956)

Jarisch, A.; Zottermann, Y.: Depressor reflexes from the heart.

Acta Physiol. Scand. 16,31 (1948)

Johnson, J.A.; Moore, W.W.; Segar, W.E.: Small changes in left atrial pressure and plasma antidiuretic hormone titers in dogs. Am. J. Physiol. 217, 210-214 (1969)

Kinney, M.J.; Discala, V.A.: Renal clearance studies of effect of left atrial distension in the dog. Am. J. Physiol. 222, 1000-1003 (1972)

Kuschinsky, G.; Lüllmann, H.: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie, S. 128-29, Georg Thieme Verlag 1974

Kuschinsky, G.: Taschenbuch der modernen
Arzneibehandlung, S. 465, Georg Thieme
Verlag Stuttgart 1973

Ledsome, J.R.; Linden, R.J.; Connor, W.J.:
The mechanism by which distension of the
left atrium produces diuresis in anesthized
dogs. J. Physiol. (London) 159, 87 (1961)

Ledsome, J.R.; Linden, R.J.; Connor, W.J.:
Repetition of experiments of Henry, Gauer
and Reeves (1956) on atrial volume receptors
supposed to control urine flow. J. Physiol.
(London) 155, 46 (1961)

Lemaire, R.; Mazer, A.; Allegrini, J.: Compt.
Rend. Soc. Biol. 156, 337 (1962)

Lydttin, H.; Hamilton, W.F.: Effect of acute
changes in left atrial pressure on urine flow
in unanesthized dogs. Am. J. Physiol. 207, 530
(1964)

Mazer, A.; Allegrini, J.; Lemaire, L.: Compt.
Rend Soc. Biol. 156, 718 (1962)

Moran, W.H.; Miltenberger, F.W.; Shy'ayb, W.A.;
Zimmermann, B.: The relationship of ADH-secre-
tion to surgical stress. Surgery 56, 99 (1964)

Paintal, A.S.: A study of right and left atrial receptors.

J. Physiol. (London) 120, 596 (1953)

Paintal, A.S.: A study of ventricular pressure receptors and their role in the Bezold reflex.

Quart. J. Exptl. Physiol. 40, 348 (1955)

Pearce, J.W., Sonnenberg, H.: Renal response to measured blood volume expansion in differently hydrated dogs.

Am J. Physiol. 203, 344 (1962)

Perlmutter, J.H.: Am J. Physiol. 204, 197 (1963)

Perlmutter, J.H.: Contribution of carotid and vagal reflex mechanisms.

Fed. Proc. 27, 1149-1155 (1968)

Rohen, J.W.: Funktionelle Anatomie des Nervensystems, S. 288, Schattauer Verlag Stuttgart 1971

Rossier, P.H.; Bühlmann, A.; Wiesinger, K.: Physiologie und Pathophysiologie der Atmung, 2. Aufl. Springer, Berlin 1958

Saito, T.; Yoshida, S.; Nakao, K.: Release of antidiuretic hormone from neurohypophysis in response to hemorrhage and infusion of hypertonic saline in dogs. Endocrinology 85, 72-78 (1969)

Schaefer, H.: Elektrophysiologie der Herznerven. *Ergeb. Physiol. Exptl. Pharmacol.* 46, 71 (1950)

Schmidt, W.: Zur Frage der Leberclearance von ADH. Versuche an wachen, an Äthanol-narkotisierten und an wachen thioacetamid-vergifteten Ratten. Inauguraldissertation, Marburg 1973

Scriber, P.W.; P. L. T.: Mechanism of antidiuretic effect associated with interruption of parasympathetic pathways. *J. Clin. Invest.* 51, 2613-2620 (1972)

Share, L.; Levy, M.N.: Cardiovascular receptors and blood titer of antidiuretic hormone. *Amer. J. Physiol.* 203, 425 (1962)

Share, L.: Control of plasma ADH titer in hemorrhage: Role of atrial and arterial receptors. *Amer. J. Physiol.* 215, 1384 (1968)

Share, L.; Claybaugh, J.R.: Regulation of body fluids. *Annu. Rev. Physiol.* 34, 235-260 (1972)

Szczepanska, E.: Vagal influences on ADH release in the conscious dog. *Experientia* 28, 35 (1972)

Szczepanska-Sadowska, E.: The activity of the hypothalamo-hypophysial antidiuretic system in conscious dogs. II. Role of the left vagosympathetic trunc. Pflügers Arch. 335, 147-152 (1972)

Szczepanska-Sadowska, E.: Hemodynamic effects of a moderate increase of the plasma vasopressin level in conscious dogs. Pflügers Arch. 338, 313-322 (1973)

Verney, E.B.: The antidiuretic hormone and the factors which determine its release. Proc. Roy. Soc. Ser. B. 135, 25-106 (1947)

Vogel, P.; Aziz, O.; Haberich, F.J.: Das Vasopressin-Wasser-Äquivalent unter verschiedenen Ausgangsbedingungen an der wachen Ratte. Pflügers Arch. 307, R 79 (1969)

Weinstein, H.; Berne, R.M.; Sachs, H.: Vasopressin in blood.
Effect of hemorrhage.
Endocrinology 66, 712 (1960)

Herrn Professor Dr. O. Aziz danke ich
besonders für die Überlassung des Themas
sowie die freundliche Unterstützung bei
der Durchführung der Arbeit.

Für die Zusammenarbeit bei den Experimenten
bin ich Frau U. Herchen dankbar.

Herrn T. MaZola danke ich für die Hilfe
bei der Herstellung der Abbildungen.

Lebenslauf

Am 23.11.1951 wurde ich, Barbara L e h n e r t, als Tochter des Dipl.-Bauingenieurs Johannes Lehnert und seiner Ehefrau Gisela, geb. Meyerholz, in Essen/Ruhr geboren.

1958-62 besuchte ich die Volksschule in Düsseldorf und Köln. 1962-70 besuchte ich das Gymnasium, -zunächst in Köln, dann in Bensberg bei Köln.

Am 18. Juni 1970 legte ich am Albertus-Magnus-Gymnasium in Bensberg die Reifeprüfung ab.

Ab Wintersemester 1970/71 studierte ich Medizin an der Philipps-Universität Marburg. Am 28.3.1973 bestand ich die ärztliche Vorprüfung, am 21.7.1976 die ärztliche Prüfung.

